



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом ВПУ

Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркёров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями

Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ИБС

Предикторы АГ с использованием многофакторных моделей через призму процессов старения

Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП

Генетическая архитектура СГХС на примере когорты жителей Санкт-Петербурга

Концепция предотвратимой смертности как основа для разработки мер по её снижению

Применение бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике. Результаты опроса врачей



В ФОКУСЕ:

Генетика в кардиологии

АТР-КМП — прогрессирующее заболевание с фатальным прогнозом, которое можно упустить из виду как причину сердечной недостаточности^{1,2}

АТР-КМП (дикого типа или наследственного) выявлена у **5-15 %** пациентов с СНсФВ^{3,4}

Среднее время до постановки диагноза АТР-КМП составляет **6-8 лет**^{5,6}

Медиана выживаемости с момента постановки диагноза АТР-КМП составляет **2-6 лет**²

Клиническая настороженность и знание «красных флагов» может ускорить диагностику АТР-КМП⁷

 Толщина стенки левого желудочка ≥ 12 мм 1 или более индикатор или клинический сценарий	Сердечная недостаточность в возрасте ≥ 65 лет	Сниженное отношение вольтажа QRS к массе миокарда
	Гипотензивное или нормотензивное состояние, если ранее была зарегистрирована артериальная гипертензия	Сниженная продольная деформация при сохранности деформации апикальных отделов («вишенка на торте»)
	Стеноз аорты в возрасте ≥ 65 лет	Псевдозубцы Q на ЭКГ
	Вегетативная дисфункция	Нарушение АВ-проводимости
	Периферическая полинейропатия вовлечение сенсорных волокон	Субэндокардиальное/трансмуральное ОНГ или повышение ЭЦО
	Двусторонний синдром запястного канала	Возможно отягощенный семейный анамнез
	Разрыв сухожилия двуглавой мышцы	Протеинурия
	Кровопотек	

Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии⁸



Дифференциальная диагностика АТР-амилоидоза и AL-амилоидоза¹

Клиническое подозрение на амилоидоз сердца	Дифференциальная диагностика АТР- и AL-амилоидоза Скрининг на наличие моноклонального белка - Соотношение свободных легких цепей каппа/лямбда в сыворотке крови (отклонение от нормы при соотношении < 0,26 или > 1,65) - Электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией (отклонение от нормы при обнаружении моноклонального белка)	При положительном результате (отклонения от нормы ≥ 1 пункт) - Направить к гематологу - Перейти к биопсии сердца или другой ткани (жировой ткани) и типированию тканей	Положительный результат биопсии сердца AL-, АТР-, ДРУГОЙ АМИЛОИДОЗ и/или МГНЗ
		При отрицательном результате (результаты в пределах нормы) - Перейти к остеосцинтиграфии с использованием ^{99m}Tc-PYP/DPD - Если остеосцинтиграфия недоступна, перейти к биопсии сердца и типированию тканей	Положительный результат сцинтиграфии с PYP или биопсии сердца АТР-АМИЛОИДОЗ Провести дифференциальную диагностику заболевания наследственного и дикого типа с помощью генетического тестирования

АТР – транстретиновый амилоидный белок;
АТР-КМП – транстретиновая амилоидная кардиомиопатия;
АТРv-КМП – транстретиновая амилоидная кардиомиопатия дикого типа;
АТРwt-КМП – транстретиновая амилоидная кардиомиопатия наследственного типа;
ТТР – третинон.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВЛЖ;
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
АВ – атриовентрикулярный;
ОНГ – отсроченное накопление гадолиния;
ЭКГ – электрокардиограмма;
ЭЦО – экстракардиальный объем;
ГТ – гематологический тест;
^{99m}Tc-PYP – техника пиррофосфата;

AL – амилоидный белок легкой цепи иммуноглобулина;
DPD – 3,3-диэтил-1,2-пропандикарбоксилат;
МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс»,
123112, город Москва, 1-й Красногвардейский
проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Список литературы: 1. Maurer MS et al. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075. 2. Witteles RM et al. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716. 3. Nativi-Nicolau J et al. Heart Fail Rev. 2022;27(3):785-7936. 4. Ions 2021 Annual Report. <https://r.ionopharma.com/sec-filing/sec-filing/10-4/0000874015-22-000079>. 5. Rosenbaum MH et al. Cardiol Ther. 2021;10:141-159. 6. Hawkins PN et al. Ann Med. 2015;47(8):625-638. 7. Garcia-Pavia P et al. Eur Heart J. 2021;42:1554-1568. 8. Терещенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М. и соавт. Терапевтический архив. 2022;94(4):584-595. DOI: 10.26402/00403660.2022.04.201465.

Номер одобрения: RU-25454
Дата одобрения: 18.07.2025
Дата истечения: 18.07.2027

AstraZeneca



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosccardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 13.11.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (10) 2025

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Галавич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) д.м.н., доцент

Карнов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карнов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

Копылов Ф. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Ревивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Простов А. Е.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (10) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor, Academician RAS

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Philip Yu. Kopylov (Moscow) Professor

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Alexey E. Prostov*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шевченко А. И., Шалёва А. А., Субботина Т. Н., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Толстокорова Ю. А. Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Саркисян Д. А. Фенотипические и молекулярно-генетические ассоциации признаков с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Емельянчик В. С., Моисеева А. М., Дмитренко Д. В., Емельянчик Е. Ю., Тимечко Е. Е., Васильева А. А., Качанова Т. В., Статникова Н. М., Еремина О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркеров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями до 44 лет

Хуторная М. В., Сеницкая А. В., Хрячкова О. Н., Поддубняк А. О., Асанов М. А., Ключева А. А., Сеницкий М. Ю., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Халикова Л. Ф., Садулаева И. А., Ющук Е. Н., Трофименко О. С., Литинская О. А., Щельцына Н. В. Изучение влияния полиморфизма генов на изменения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией

Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н., Савицкий И. В. Влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда во время амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после острого инфаркта миокарда

Кузьмичев К. В., Починка И. Г., Фролов А. А., Будкина М. Л., Щелчкова Н. А., Першин В. И., Предеина И. В., Максимова Н. С. Генетические особенности пациентов с ремоделированием левого желудочка после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST

Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В., Локтина К. Е., Максимов В. Н. Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции

GENETICS IN CARDIOLOGY.

ORIGINAL ARTICLES

7 Shevchenko A. I., Shaleva A. A., Subbotina T. N., Chernova A. A., Nikulina S. Yu., Tolstokorova Yu. A. Analysis of *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9* gene polymorphisms in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

15 Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Sarkisyan D. A. Phenotypic and molecular genetic predictors of Wolff-Parkinson-White syndrome

20 Emelyanchik V. S., Moiseeva A. M., Dmitrenko D. V., Emelyanchik E. Yu., Timechko E. E., Vasilyeva A. A., Kachanova T. V., Statnikova N. M., Eremina O. V., Nikulina S. Yu., Protopopov A. V. Associations of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 with clinical markers of vascular damage in patients with hereditary dyslipidemias under 44 years of age

27 Khutornaya M. V., Sinitskaya A. V., Khryachkova O. N., Poddubnyak A. O., Asanov M. A., Klyueva A. A., Sinitsky M. Yu., Ponasenko A. V., Barbarash O. L. Polymorphisms of genes related to inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in patients with coronary artery disease

35 Khalikova L. F., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Litinskaya O. A., Shcheltsyina N. V. Impact of gene polymorphisms on vascular changes in hypertensive patients

43 Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N., Savitsky I. V. Impact of patient genetic characteristics on myocardial contractility recovery during the outpatient rehabilitation after acute myocardial infarction

55 Kuzmichev K. V., Pochinka I. G., Frolov A. A., Budkina M. L., Shchelchikova N. A., Pershin V. I., Predeina I. V., Maksimova N. S. Genetic characteristics of patients with left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction

64 Kozik V. A., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Minnikh S. V., Loktina K. E., Maksimov V. N. Search for novel genetic markers in patients with acute coronary syndrome depending on the severity of prior coronavirus infection 2019

Зеленская Е. М., Панарина А. Я., Лукинов В. Л., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И.

Анализ предикторов артериальной гипертензии с использованием многофакторных моделей через призму процессов старения

Чумакова О. С., Кертиева Л. Э., Минушкина Л. О., Ухова Л. В., Алькам Д. М., Алиева З. И., Ильенкова Н. А., Архипкина Т. С., Волошина Н. М., Бакланова Т. Н., Затеищников Д. А.

Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии: данные российского одноцентрового исследования и метаанализ

Мирошникова В. В., Изюмченко А. Д., Музалевская М. В., Легостаева К. В., Грунина М. Н., Драчева К. В., Уразгильдеева С. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Глотов О. С., Куликов А. Н., Гуревич В. С., Пчелина С. Н.
Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга

Полупанов А. Г., Белинова А. В., Дуйшеналиева М. Т., Наркулова Г. О., Шаршеналиева Г. К., Ческидова Н. Б., Сабиров И. С., Джишамбаев Э. Д., Джумагулова А. С.
Концентрация высокочувствительного тропонина I среди жителей Кыргызской Республики: этнические особенности

69 Zelenskaya E. M., Panarina A. Ya., Lukinov V. L., Slepukhina A. A., Lifshits G. I.

Analysis of hypertension predictors using multivariate models through the lens of aging processes

79 Chumakova O. S., Kertieva L. E., Minushkina L. O., Ukhova L. V., Alkam D. M., Alieva Z. I., Ilyenkova N. A., Arkhipkina T. S., Voloshina N. M., Baklanova T. N., Zateyshchikov D. A.

Prevalence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype: data from a Russian single-center study and meta-analysis

87 Miroshnikova V. V., Izyumchenko A. D., Muzalevskaya M. V., Legostaeva K. V., Grunina M. N., Dracheva K. V., Urazgildeeva S. A., Berkovich O. A., Baranova E. I., Glotov O. S., Kulikov A. N., Gurevich V. S., Pchelina S. N.
Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents

95 Polupanov A. G., Belinova A. V., Duishenalieva M. T., Narkulova G. O., Sharshenalieva G. K., Cheskidova N. B., Sabirov I. S., Dzhishambaev E. D., Dzhumagulova A. S.
High-sensitivity troponin I level among residents of the Kyrgyz Republic: ethnic characteristics

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кобякова О. С., Стародубов В. И., Бойцов С. А., Шляхто Е. В., Деев И. А., Марычев Г. А., Шибалков И. П., Логненко М. М., Перфильева Д. Ю., Соломатников И. А.
Концепция предотвратимой смертности как основа для разработки мер по её снижению: пример болезней системы кровообращения

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE ORGANIZATION

103 Kobyakova O. S., Starodubov V. I., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V., Deev I. A., Marychev G. A., Shibalkov I. P., Lognenko M. M., Perfilieva D. Yu., Solomatnikov I. A.
The concept of preventable mortality as a basis for developing mortality reduction measures: an example of cardiovascular disease

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Батлук Т. И., Арутюнов А. Г., Гиляревский С. Р., Джиоева О. Н., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Орлова Я. А.
Применение бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике. Анализ результата опроса врачей экспертами Евразийской Ассоциации Терапевтов

EXPERT COUNCIL OPINION

111 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Batluk T. I., Arutyunov A. G., Gilyarevsky S. R., Dzhioeva O. N., Duplyakov D. V., Lopatin Yu. M., Orlova Ya. A.
Beta-blocker use in real-world clinical practice. A physician survey analysis by experts of the Eurasian Association of Internal Medicine

Ответственный редактор номера: Никулина С. Ю. (Красноярск)
Executive editor of the issue: Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk)

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2025):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Шевченко А.И.^{1,2}, Шалёва А.А.^{1,2}, Субботина Т.Н.^{1,2}, Чернова А.А.^{2,3}, Никулина С.Ю.³, Толстокорова Ю.А.³

Цель. Провести анализ ассоциации полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Материал и методы. Всего в исследование было включено 169 пациентов с синдромом ВПУ и 158 человек, составивших контрольную группу. ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови фенол-хлороформным методом. Для генотипирования полиморфизмов rs1544410 и rs11697325 в генах *VDR* и *MMP9* использовали коммерческие наборы ООО НПФ "Литех", Москва. Анализ rs1011168, rs1801252 и rs35068180 проводили с использованием комплекта реагентов для амплификации "ПЦР-Комплект" ("Синтол", Москва).

Результаты. При сравнении частоты встречаемости изучаемых полиморфизмов между пациентами с синдромом ВПУ и группой контроля достоверные отличия выявлены по rs35068180 в гене *MMP3* и rs11697325 в гене *MMP9*. По полиморфизмам *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252) и *SP4* (rs1011168) отличий не выявлено. При сравнении частоты встречаемости генотипов по пяти изучаемым полиморфизмам между группами пациентов с различными клиническими вариантами синдрома ВПУ достоверные отличия обнаружены по rs1011168 в гене *SP4* и rs35068180 в гене *MMP3*.

Заключение. Показано, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ практически в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений также в 2 раза.

Ключевые слова: синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, генетические полиморфизмы, rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180, rs11697325.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск; ³ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Шевченко А.И. — магистрант кафедры медицинской биологии; м.н.с., ORCID: 0009-0007-9678-328X, Шалёва А.А. — инженер-исследователь; м.н.с., ORCID: 0000-0002-2505-5978, Субботина Т.Н.* — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии института фундаментальной биологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-7790-5033, Чернова А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; с.н.с., ORCID: 0000-0003-2977-1792, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Толстокорова Ю.А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
stn.25@mail.ru

ABPT — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, ВПУ — Вольф-Паркинсон-Уайт (синдром), ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 29.07.2025

Рецензия получена 01.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Шевченко А.И., Шалёва А.А., Субботина Т.Н., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Толстокорова Ю.А. Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6501. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6501. EDN: CUYVSE

Analysis of *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9* gene polymorphisms in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

Shevchenko A.I.^{1,2}, Shaleva A.A.^{1,2}, Subbotina T.N.^{1,2}, Chernova A.A.^{2,3}, Nikulina S.Yu.³, Tolstokorova Yu.A.³

Aim. To analyze the association of *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180), and *MMP9* (rs11697325) gene polymorphisms with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW).

Material and methods. A total of 169 patients with WPW syndrome and 158 controls were included in the study. DNA was isolated from whole blood leukocytes using the phenol-chloroform extraction. Commercial kits from ООО НПФ Литех (Moscow) were used for genotyping the rs1544410 and rs11697325 polymorphisms in the *VDR* and *MMP9* genes. Analysis of rs1011168, rs1801252, and rs35068180 was performed using the "PCR-Komplekt" amplification reagent kit ("Sintol", Moscow).

Results. When comparing the frequency of the studied polymorphisms between patients with WPW syndrome and the control group, significant differences were found for *MMP3* rs35068180 and *MMP9* rs11697325. No differences were found for the *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), and *SP4* (rs1011168) polymorphisms. When comparing the genotype frequencies for the five studied polymorphisms between groups of patients with different clinical variants of WPW syndrome, significant differences were found for *SP4* rs1011168 and *MMP3* rs35068180.

Conclusion. The 5A/5A genotype of the *MMP3* gene was shown to reduce the probability of WPW syndrome by almost twofold, while the AA genotype of the *MMP9* gene also increased the risk of cardiovascular events by twofold.

Keywords: Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic polymorphisms, rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180, rs11697325.

Relationships and Activities: none.

¹Siberian Federal University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Shevchenko A.I. ORCID: 0009-0007-9678-328X, Shaleva A.A. ORCID: 0000-0002-2505-5978, Subbotina T.N.* ORCID: 0000-0001-7790-5033, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Tolstokorova Yu.A. ORCID: 0000-0002-2261-0868.

*Corresponding author:
stn.25@mail.ru

For citation: Shevchenko A.I., Shaleva A.A., Subbotina T.N., Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tolstokorova Yu.A. Analysis of *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9* gene polymorphisms in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6501. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6501. EDN: CUYVSE

Received: 29.07.2025 **Revision Received:** 01.09.2025 **Accepted:** 16.09.2025

Ключевые моменты

- Исследована ассоциативная связь развития синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) с молекулярно-генетическими полиморфными вариантами различных генов (в частности, *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9*).
- Поиск молекулярно-генетических прогностических маркеров для формирования клинических проявлений и анатомического субстрата синдрома ВПУ является важной частью персонализированной медицины и дает возможность ранней диагностики синдрома с целью прогнозирования течения заболевания.
- По результатам исследования было выявлено, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ практически в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений также в 2 раза.

Key messages

- The association between Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) and molecular genetic polymorphisms of various genes (in particular, *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9*) was studied.
- The search for molecular genetic prognostic markers for clinical manifestations and the anatomical substrate of WPW syndrome is an important part of personalized medicine and enables early diagnosis of the syndrome to predict the disease course.
- The study revealed that the 5A/5A genotype of the *MMP3* gene reduces the probability of WPW syndrome by almost 2-fold, while the AA genotype of the *MMP9* gene also increases the risk of cardiovascular events by 2-fold.

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) представляет собой анатомический субстрат развития дополнительного предсердно-желудочкового пути — пучка Кента, что приводит к раннему возбуждению желудочков сердца, сопровождающемуся возникновением атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий, имеющих ярко выраженную клиническую симптоматику и являющихся поводом для обращения к врачу-терапевту и в дальнейшем к врачу-кардиологу. При этом на рутинной электрокардиограмме (ЭКГ) могут быть описаны такие изменения, как укорочение интервала PQ; визуализация на восходящем колоне зубца R дополнительной волны возбуждения — дельта-волны; увеличение продолжительности комплекса QRS; дискордантное смещение RS-T и изменение polarity зубца T (непостоянный признак).

Основным патогномичным признаком, позволяющим дифференцировать феномен ВПУ, являются зарегистрированные на ЭКГ, симптомные пароксизмальные наджелудочковые тахикардии — атриовентрикулярные узловы тахикардии с антеградным и ретроградным путем проведения импульса, либо пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, которые требуют применения антиаритмической медикаментозной терапии или применения радиочастотной абляции дополнительного проводящего пути — пучка Кента.

Анализ данных литературы показал, что наличие признаков преэкситации, выявляемых на ЭКГ, присутствует у 0,15-0,25% населения в целом [1]. Синдром ВПУ чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин, но у детей разницы между полами не наблюдается. Среди людей с синдромом ВПУ у 3,4% есть родственники первой степени родства с признаками предвозбуждения на ЭКГ, причем семейная форма обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак [2]. Это служит дополнительным фактором о понимании наследственной отягощенности и проявляемости наличия пучка Кента в поколениях. Клиническая манифестация синдрома ВПУ не зависит от возраста и может протекать бессимптомно, либо представлять собой внезапный приступ учащения сердцебиения [3]. В случае "запуска" атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (ABPT), антероградное проведение импульса пойдет через атриовентрикулярный узел, а ретроградно импульс пойдет через дополнительное атриовентрикулярное соединение и в этих случаях дифференциальная диагностика идет в т.ч. по анализу желудочкового комплекса QRS.

Морфологическая основа синдрома ВПУ — это так называемый новый проводящий путь (пучок Кента), который шунтирует атриовентрикулярное соединение и обеспечивает движение электрического импульса. Нарушение ритма при синдроме ВПУ связано как с антероградным, так и ретроградным проведением импульса. Термин феномена ВПУ был введен в научное сообщество в 1980г. Он означает наличие предвозбуждения желудочков без появления ABPT.

В сердечной мышце, в частности в проводящей системе сердца, различают дополнительные соединения или "пучки Кента" (они начинаются и заканчиваются в рабочем миокарде), и дополнительные тракты, внедряющиеся в специализированную проводящую систему сердца. В литературе также выделяют понятие "злокачественный пучок Кента", в данном случае при определении точки Венкебаха пучка Кента проведение >250 импульсов/мин, а эффективный рефрактерный период пучка Кента — <250 мс.

В проведенных ранее исследованиях не было установлено связи синдрома ВПУ с патологическими изменениями анатомии сердца. Однако была показана ассоциативная связь развития синдрома ВПУ с молекулярно-генетическими полиморфными вариантами различных генов [4–6].

В соответствии с клиническими рекомендациями по недифференцированным дисплазиям соединительной ткани, в настоящей работе были выбраны для анализа некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, ассоциированных с анатомическими субстратными изменениями сердца. В частности, ген *ADRB1*, кодирующий адренорецептор бета-1. Бета-1 адренорецепторы преимущественно расположены в сердце. ОНП rs1801252 представляет собой замену аденина на гуанин в 145 положении (A145G), что приводит к изменению аминокислотного состава белка (Ser49Gly). Было показано, что этот ОНП может влиять на частоту сердечных сокращений в состоянии покоя, а также может быть вовлечен в формирование ремоделирования левого желудочка и развитие сердечной недостаточности (СН) [7]. Ген *SP4* является транскрипционным фактором, который влияет на модуляцию экспрессии гена, кодирующего коннексин-40, в свою очередь, влияющий на ультраструктурные особенности проводящей системы сердца и ее функциональное состояние. Носительство гомозиготного генотипа T80807T полиморфизма rs1011168 ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений [8]. Ген *MMP3* кодирует металлопротеиназу-3, по литературным данным связанную с эффективностью регенерации и ремоделирования миокарда. Аллельный вариант 5A полиморфизма rs35068180 связан с более высокой активностью промотора, чем 6A, что сказывается на количестве матричной РНК (мРНК) и белка MMP3 в клетках [9]. Полиморфизм -8202A/G (rs11697325) гена *MMP9* относится к некодирующему региону (5'-нетранскрибируемый регион), который, однако, может либо положительно влиять на транскрипцию и уровень белка MMP9, либо характеризоваться потерей репрессора и также повышать продукцию MMP9. Ранее была показана связь генотипа AA с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10]. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может быть связан с дефицитом витамина D [11]. Уровень

витамина D регулируется геном *VDR*, кодирующим белковый рецептор витамина D. Данный рецептор локализован в ядре клеток органов-мишеней и связывается с кальцитриолом, что, в свою очередь, влияет на экспрессию других генов. В настоящее время в гене *VDR* обнаружены различные вариации, которые могут изменять его активность. Одна из наиболее значимых — BsmI (нуклеотидная замена G>A, rs1544410) [12].

Таким образом, цель исследования — провести анализ ассоциации полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) с синдромом ВПУ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с синдромом ВПУ, поступившие в кардиохирургическое отделение ФГБУ ФЦССХ г. Красноярск, имевшие все критерии включения и не имевшие ни одного критерия исключения. Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) пациент способен прочитать информационный листок и добровольно подписать информированное согласие; 3) подтвержденный диагноз синдрома ВПУ. Критерии исключения: 1) возраст менее 18 лет; 2) отказ пациента от участия в исследовании; 3) отсутствие технической возможности для проведения венопункции (поражение поверхностных вен, воспаление кожных покровов); 4) наличие острых или обострение хронических заболеваний на момент проведения исследования, подтвержденных с помощью стандартных лабораторных методов исследования.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол № 109 от 16.11.2021). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа.

Всего в исследование было включено 169 пациентов с синдромом ВПУ. Средний возраст участников составил $39,83 \pm 17,80$ лет, при этом возрастной диапазон колебался от 13 до 74 лет. В общей группе было 77 мужчин (45,6%) и 92 женщины (54,4%).

Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование, включающее в себя проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографического обследования, общеклинические анализы крови и анализ на гормоны щитовидной железы, а также был произведен забор крови для молекулярно-генетических исследований.

В таблице 1 представлено распределение больных с синдромом ВПУ по клиническим вариантам синдрома. Так, манифестирующий вариант встречался у 47% больных, интермиттирующий — у 26%, скрытый — 26%, феномен ВПУ — у 1% пациентов.

Таблица 1
Распределение больных с синдромом ВПУ
по клиническим вариантам

Вариант синдрома	Обследуемые пациенты (n=169)	n/%
Манифестирующий (n=79)	Мужчины	33/20,0
	Женщины	46/27,0
	Суммарно	79/47,0
Интермиттирующий (n=43)	Мужчины	20/12,0
	Женщины	23/14,0
	Суммарно	43/26,0
Скрытый (n=45)	Мужчины	26/15,0
	Женщины	19/11,0
	Суммарно	45/26,0
Феномен ВПУ (n=2)	Мужчины	2/1,0
	Женщины	0/0,0
	Суммарно	2/1,0

Сокращение: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица 2
Сопутствующие нарушения сердечного ритма
и проводимости у пациентов с синдромом ВПУ,
выявленных по ЭКГ и холтеровскому
мониторированию ЭКГ

Вариант нарушения ритма сердца и проводимости	Синдром ВПУ (n=118)	
	Абс.	%
Миграция водителя ритма по предсердиям	10	8,5
Синусовая аритмия	28	23,7
Наджелудочковая тахикардия	33	28,0
Атриовентрикулярная тахикардия	2	1,7
Желудочковая тахикардия	5	4,3
Фибрилляция предсердий	7	5,9
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	7	5,9
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	21	17,8
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	5	4,2

Сокращение: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица 3
Встречаемость ССЗ, СД 2 типа и бронхиальной
астмы/ХОБЛ у больных с синдромом ВПУ

Патология	Синдром ВПУ (n=114)	
	Абс.	%
Гипертоническая болезнь I-III стадии	45	39,5
ИБС: стенокардия II-III функционального класса	16	14,0
Сердечная недостаточность I-II функционального класса	27	23,7
Фибрилляция предсердий	19	16,7
БА/ХОБЛ	2	1,7
СД	5	4,4

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

При анализе результатов холтеровского мониторинга ЭКГ у 118 из 169 пациентов наблюдались следующие нарушения сердечного ритма и проводимости. Миграция водителя ритма по предсердиям — 8,5%, синусовая аритмия — 23,7%, пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии — 28,0%, атриовентрикулярная тахикардия — 1,7%, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии 4,3%, а также фибрилляция предсердий — 5,9%. Такие нарушения проводимости, как полная блокада правой и левой ножек пучка Гиса наблюдались, соответственно, в 17,8 и 4,2% случаев. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса как вариант структурной нормы проводящей системы сердца наблюдалась у 5,9% пациентов (табл. 2). Верификация множественных нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с синдромом ВПУ дополнительно указывает на гетерогенность проводящих путей сердца.

Сбор анамнеза и клинко-инструментальное обследование больных с синдромом ВПУ выявило различную сердечно-сосудистую патологию у 107 из 169 обследуемых, а также у 2 пациентов выставлен диагноз бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и у 5 пациентов — сахарный диабет (СД) 2 типа. При анализе сердечно-сосудистой патологии у больных с синдромом ВПУ наиболее частой патологией являлась гипертоническая болезнь I-III стадии — 39,5%; ишемическая болезнь сердца: стенокардия II-III функционального класса встречалась у 14,0% больных, признаки ремоделирования сердца и развитие СН I-II функционального класса наблюдались у 23,7% больных. Из внекардиальной патологии — бронхиальная астма/ХОБЛ являлась у 1,7% больных, СД 2 типа — у 4,4% пациентов с синдромом ВПУ (табл. 3).

Для проведения сравнительного анализа по частоте встречаемости изучаемых полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) в группе пациентов с синдромом ВПУ с соответствующими результатами группы контроля была подобрана когорта лиц из популяции людей без заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые проживали на территории Октябрьского района г. Новосибирска. Данная контрольная группа состояла из 158 человек, из них 98 мужчин и 60 женщин. Возрастная группа в среднем — $44,96 \pm 16,06$. Результаты исследования этих пациентов были получены по итогу исследований Всемирной организации здравоохранения "MONICA" и "HAPPIE". Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК этих пациентов проводилось нами в ходе настоящего исследования.

ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови фенол-хлороформным методом. Генотипирование генов *VDR* (rs1544410) и *MMP9* (rs11697325) проводили с использованием соответствующих коммерче-

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 в группе ВПУ по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ВПУ (n=169)	Контрольная группа (n=158)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
VDR (rs1544410)	GG	45,0	47,0	0,92 [0,61-1,41]	0,90
	GA	45,0	42,5	1,10 [0,72-1,68]	
	AA	10,0	10,5	0,95 [0,48-1,90]	
ADRB1 (rs1801252)	AA	74,0	70,0	1,21 [0,78-1,90]	0,63
	AG	23,7	26,4	0,86 [0,54-1,37]	
	GG	2,4	3,5	0,66 [0,20-2,24]	
SP4 (rs1011168)	AA	46,7	40,3	1,32 [0,88-1,97]	0,32
	AT	37,9	45,5	0,74 [0,49-1,11]	
	TT	14,8	14,3	1,05 [0,60-1,84]	
MMP3 (rs35068180)	5A/5A	19,5	31,4	2,01 [1,14-3,55]	0,05
	5A/6A	50,3	57,8	0,74 [0,49-1,10]	
	6A/6A	30,2	10,8	0,94 [0,61-1,46]	
MMP9 (rs11697325)	AA	32,5	24,1	1,73 [1,10-2,74]	0,04
	AG	43,8	54,2	0,66 [0,44-0,99]	
	GG	23,7	21,8	0,98 [0,61-1,57]	

Сокращения: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

ских наборов реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека (ООО НПФ "Литех", Москва).

Генотипирование генов *SP4* (rs1011168), *ADRB1* (rs1801252) и *MMP3* (rs35068180) проводилось с использованием комплекта реагентов для амплификации "ПЦР-Комплект" ("Синтол", Москва). Анализ гена *SP4* (rs1011168) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретическим способом детекции продуктов амплификации. Использованные аллель-специфичные праймеры были заимствованные из статьи Шабалин А. В. и др. (2003): F1(A):5'-AAATGAGGACAATGAAAAGCACA-3'; R1(A):5'-GCCTAAGCTGCTACTATTTTCAGTG-3'; F2(T):5'-ACTGTTGCCCTTTGTTGCCA-3'; R2(T):5'-CATTTCTCAATTGCCTGCTATAGA-3' [8]. Для анализа *ADRB1* (rs1801252) использовали следующие праймеры: F:5'-CTGCTGGTGGCCGCGTCGC-3' и R:5'-ATCACCAGCACATTGCCCGCCA-3'. Далее проводили анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Рестрикцию ПЦР-продукта проводили 10 ед. рестриктазы *HaeIII* и инкубацией при 37 °C в течение 16 ч. Для анализа *MMP3* (rs35068180) использовали праймеры, заимствованные из Dunleavey, et al. (2000): F:5'-GATTACAGACATGGGTCACA-3'; R:5'-TTTCAATCAGGACAAGACGAAGTTT-3'. Далее также проводили анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Рестрикцию ПЦР-продукта проводили 10 ед. рестриктазы *MhoI* и инкубацией при 37 °C в течение 16 ч [13].

Расчеты проводились в пакете прикладных программ MS Excel 2010. Частоту встречаемости полиморфизмов в исследуемых генах рассчитывали как

процент встречаемости гетерозигот и мутантных гомозигот от общего количества полученных результатов у людей в соответствующих группах.

Анализ данных проводился с помощью программного пакета Statistica версии 7.0. Оценка межгрупповых различий и соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга выполнялась с использованием критерия χ^2 . За статистически значимый уровень достоверности принимали $p < 0,05$, статистическую тенденцию к достоверности — $0,05 < p < 0,1$. Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ = 1 указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ > 1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ < 1 — на отрицательную ассоциацию.

Результаты

Частота встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 среди пациентов с ВПУ и людей из контрольной группы представлена в таблице 4.

Дополнительно оценивалась частота встречаемости различных генотипов в группах с различными клиническими вариантами синдрома, исключая лишь группу с феноменом ВПУ вследствие недостаточной выборки (n=2) (табл. 5).

Частота гомозиготного генотипа GG гена *VDR* (rs1544410) составила 45,0% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 47,0% в контрольной группе. При этом стоит отметить, что у пациентов с манифестирующим вариантом синдрома данный генотип встреча-

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 у пациентов с различными вариантами синдрома ВПУ в сравнении с группой контроля

Вариант синдрома	Ген, полиморфизм, аллельный вариант														
	VDR (rs1544410)			ADRB1 (rs1801252)			SP4 (rs1011168)			MMP3 (rs35068180)			MMP9 (rs11697325)		
	GG	GA	AA	AA	AG	GG	AA	AT	TT	5A/5A	5A/6A	6A/6A	AA	AG	GG
Манифестирующий (n=79), %	54,4	36,7	8,9	74,7	22,8	1,3	45,6	38,0	15,2	15,2	51,9	31,6	31,6	48,1	20,3
ОШ [95% ДИ]	1,35 [0,79-2,29]	0,78 [0,45-1,35]	0,83 [0,33-2,06]	1,26 [0,71-2,26]	0,88 [0,49-1,60]	0,35 [0,04-2,85]	1,24 [0,74-2,08]	0,78 [0,46-1,30]	1,07 [0,52-2,20]	1,49 [0,70-3,13]	0,83 [0,49-1,39]	1,01 [0,58-1,76]	1,66 [0,94-2,95]	0,78 [0,47-1,31]	0,80 [0,43-1,51]
P	p=0,54			p=0,31			p=0,62			p=0,55			p=0,21		
Интермиттирующий (n=43), %	34,9	48,8	16,3	72,1	25,6	2,3	60,4	32,6	7,0	21,0	48,8	30,2	34,9	37,2	27,9
ОШ [95% ДИ]	0,61 [0,30-1,21]	1,29 [0,66-2,51]	1,66 [0,65-4,24]	1,10 [0,54-2,28]	0,96 [0,45-2,02]	0,65 [0,08-5,35]	2,27 [1,17-4,42]	0,58 [0,29-1,15]	0,45 [0,13-1,54]	2,19 [0,94-5,13]	0,70 [0,36-1,34]	0,95 [0,47-1,93]	1,93 [0,95-3,90]	0,50 [0,26-0,98]	1,22 [0,58-2,55]
P	p=0,29			p=0,72			p=0,04			p=0,17			p=0,09		
Скрытый (n=45), %	37,8	55,6	6,7	73,3	22,2	4,4	33,3	44,4	22,2	26,7	44,4	28,9	33,3	40,0	26,7
ОШ [95% ДИ]	0,69 [0,35-1,34]	1,69 [0,87-3,26]	0,61 [0,17-2,16]	1,18 [0,57-2,41]	0,80 [0,37-1,70]	1,27 [0,26-6,20]	0,74 [0,38-1,45]	0,96 [0,50-1,83]	1,71 [0,78-3,79]	3,02 [1,38-6,61]	0,58 [0,31-1,11]	0,89 [0,44-1,80]	1,80 [0,89-3,62]	0,56 [0,29-1,08]	1,15 [0,55-2,38]
P	p=0,28			p=0,79			p=0,19			p=0,02			p=0,16		
Группа контроля	47,0	42,5	10,5	70,0	26,4	3,5	40,3	45,5	14,3	31,4	57,8	10,8	24,1	54,2	21,8

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

ется чаще, чем в двух других группах (54,4% vs 34,9% и 37,8%). Соответственно, частота гетерозиготного генотипа GA для всех трех групп также различается: чаще всего встречается в группе со скрытым вариантом синдрома (55,6%), реже — с манифестирующим (36,7%). Гомозиготный генотип AA, наоборот, чаще встречается в группе с интермиттирующим вариантом синдрома (16,3%). При этом уровень значимости $p > 0,05$ во всех исследуемых группах.

Частота гомозиготного генотипа AA гена *ADRB1* (rs1801252) составила 74,0% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 70,0% в контрольной группе; генотипа AG — 23,7% vs 26,4%; генотипа GG — 2,4% vs 3,2%; уровень значимости $p = 0,63$. Статистически значимых различий по группам также отмечено не было. По литературным данным, встречаемость редкого гомозиготного варианта составляет ~3% [14].

Частота гомозиготного генотипа AA гена *SP4* (rs1011168) составила 46,7% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 40,3% в контрольной группе; генотипа AT — 37,9% vs 45,5%; генотипа TT — 14,8% vs 14,3%; уровень значимости $p = 0,23$. При проведении сравнительного анализа групп с различными вариантами синдрома было показано, что генотип AA преобладает в группе с интермиттирующим вариантом (60,4%; ОШ = 2,27, $p = 0,04$), что говорит о том, что носительство данного генотипа в 2,27 раз повышает риск возникновения данной формы синдрома ВПУ.

Частота гомозиготного генотипа 5A/5A гена *MMP3* (rs35068180) составила 19,5% в группе пациентов

с синдромом ВПУ vs 31,4% в контрольной группе; генотипа 5A/6A — 50,3% vs 57,8%; генотипа 6A/6A — 30,2% vs 10,8%; уровень значимости $p = 0,05$. Так, носительство генотипа 5A/5A снижает риск возникновения синдрома ВПУ в 2 раза (31,4% в группе контроля vs 19,5% в группе с синдромом ВПУ, ОШ = 2,01). В этом случае принимается $p = 0,05$, что свидетельствует о статистической тенденции к достоверности. Результаты анализа по группам гена *MMP3*, однако, показывают, что вариант 5A/5A повышает риск развития синдрома ВПУ у пациентов с интермиттирующим (ОШ = 2,19, $p = 0,17$) и скрытым (ОШ = 3,02, $p = 0,02$) вариантом синдрома. При этом стоит отметить, что такой генотип также чаще встречается в группе контроля (31,4% vs 21% и 26,7%, соответственно).

Частота гомозиготного генотипа AA гена *MMP9* (rs11697325) составила 32,5% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 24,1% в контрольной группе; генотипа AG — 43,8% vs 54,2%; генотипа GG — 23,7% vs 21,8%; уровень значимости $p = 0,23$. При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота встречаемости аллеля дикого типа A гена *MMP9* встречается чаще у пациентов с синдромом ВПУ, чем у пациентов контрольной группы (32,5% vs 24,1%, ОШ = 1,73, $p = 0,04$). Соответственно, носительство генотипа AA гена *MMP9* rs11697325 повышает риск развития синдрома ВПУ в 1,73 раза. Статистически значимых различий по группам показано не было.

Таким образом, при сравнении частоты встречаемости изучаемых полиморфизмов между пациента-

ми с синдромом ВПУ и группой контроля достоверные отличия выявлены по rs35068180 в гене *MMP3* и rs11697325 в гене *MMP9*. По полиморфизмам *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252) и *SP4* (rs1011168) отличий не выявлено. При сравнении частоты встречаемости генотипов по пяти изучаемым полиморфизмам между группами пациентов с различными клиническими вариантами синдрома ВПУ достоверные отличия обнаружены по rs1011168 в гене *SP4* и rs35068180 в гене *MMP3*.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям по недифференцированным дисплазиям соединительной ткани, для нашего исследования были выбраны те ОНП, с которыми, по литературным данным, ранее была установлена ассоциация развития дисплазии соединительной ткани при нарушениях сердечного ритма и проводимости: гомозиготный генотип T80807T полиморфного гена *SP4*; гомозиготный генотип AA полиморфного гена *ADRB1*; гетерозиготный генотип 5A/6A полиморфного гена *MMP3*; гомозиготный генотип GG гена *MMP9* (-8202 A/G).

В исследовании, проведенном ранее, было показано, что полиморфизм гена *SP4* (rs1011168) может быть ассоциирован с электрофизиологическими особенностями проводящей системы сердца у больных с синдромом ВПУ за счет влияния на экспрессию гена, кодирующего коннексин-40 [8]. Однако, по результатам проведенного нами исследования, при увеличении выборки пациентов с синдромом ВПУ, статистически значимых различий получено не было.

Ассоциация полиморфизма гена *ADRB1* ранее была показана у пациентов с впервые выявленными нарушениями сердечного ритма, такими как АВРТ, включая пациентов с синдромом ВПУ. Было показано, что полиморфизм A145G (Ser49Gly) гена *ADRB1* может быть вовлечен в процессы ремоделирования сердца, однако для подтверждения гипотезы об использовании полиморфизма как предиктора ССЗ авторы отмечали необходимость проведения дополнительных исследований [7]. Исходя из полученных нами результатов, полиморфизм гена *ADRB1* не является значимым для вклада в молекулярно-генетическую диагностику синдрома ВПУ.

Согласно данным литературы, белки семейства металлопротеиназ могут быть связаны с эффективностью регенерации и ремоделирования миокарда левого желудочка. При этом известно, что белок MMP-3, кодируемый геном *MMP3*, играет важную роль в процессах регенерации. Аллельный вариант 5A (AAAAA) этого гена связан с более высокой активностью промотора, чем вариант 6A. Это сказывается на уровне мРНК и белка MMP-3 в клетках. При этом показано, что белок MMP-3 отвечает за активацию иных белков семейства: MMP-1, MMP-2 и MMP-9, что игра-

ет важную роль в регуляции процессов перестройки внеклеточного матрикса и обеспечении функционирования органов и тканей [9]. В нашем исследовании было показано, что носительство гомозиготного генотипа 5A/5A снижает вероятность формирования патологического пучка Кента и формирования признаков синдрома ВПУ. При этом в исследовании, проведенном ранее российскими коллегами, было показано, что преобладание гетерозиготного генотипа 6A/5A может быть предиктором развития хронической СН [15].

Ранее было показано, что генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений более чем в 2 раза [10]. В нашем исследовании была подтверждена неблагоприятная ассоциация носительства гомозиготного генотипа AA с развитием клинических проявлений синдрома ВПУ, при этом риск повышается в 1,73 раза.

Дополнительно в исследование был включен полиморфизм rs1544410 гена *VDR*. По данным литературы, недостаточность витамина D может быть связана с риском ССЗ и развиваться вследствие генетической изменчивости его рецептора [12]. При этом в нашем исследовании не было показано статистически значимых различий у пациентов с синдромом ВПУ и пациентов контрольной группы.

Заключение

Поиск молекулярно-генетических прогностических маркеров для формирования клинических проявлений и анатомического субстрата синдрома ВПУ является важной частью персонифицированной медицины и дает возможность ранней диагностики синдрома с целью прогнозирования течения заболевания. Были исследованы 5 ОНП, ассоциированных с развитием различных нарушений сердечного ритма и проводимости и дающие вклад в формирование проводящей системы сердца, 3 из которых не показали своей значимости в клинических проявлениях синдрома ВПУ. Однако по результатам исследования было выявлено, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений в 1,73 раза.

В ходе установления связи между молекулярно-генетическими полиморфизмами при синдроме ВПУ будут расширены диагностические показатели и критерии прогноза данной патологии, возможность для осуществления скрининга определенного типа пациентов в группу риска развития сердечных аритмий. Будет определена пациентоориентированная диспансеризация для данной когорты пациентов. Значимость данной работы высока, т.к. углубляет знания о клинико-генетических маркерах синдрома ВПУ и сопутствующих данному синдрому нарушений сердечного ритма. Результаты проведенного исследования имеют важное значение и позволяют рекомендовать молекулярно-

генетическую диагностику как скрининг-метод скрытой формы синдрома ВПУ. Расширение спектра генетических маркеров синдрома ВПУ может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. На основе создания генной сети для пациентов, имеющих признаки синдрома дисплазии соединительной ткани, возможностей идентификации в них "главных" генов и генов-модификаторов, анализа ассоциаций их ОНП с развитием АВРТ при синдроме ВПУ,

будут разработаны диагностические системы/алгоритмы для проведения персонифицированной программы ранней диагностики предпосылок развития синдрома ВПУ в семьях больных с анатомическими изменениями сердечно-сосудистой системы, а также созданы предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Aringazina RA, Mussina AZ, Zholdassova NG, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):29-34. (In Russ.) Арингазина Р.А., Мусина А.З., Жолдасова Н.Ж. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной аблации. Кардиологический вестник. 2023;18(3):29-34. doi:10.17116/Cardiobulletin20231803129.
2. Bokeriya LA, Aliyeva NE. The evolution of surgical methods for the treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. Annali aritmiologii. 2020;17(1):12-23. (In Russ.) Бокерия Л.А., Алиева Н.Э. Эволюция хирургических методов лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Анналы аритмологии. 2020;17(1):12-23. doi:10.15275/annaritm.2020.1.2.
3. Yadav V, Thapa S, Gajurel RM, et al. Wolff-Parkinson White (WPW) Electrocardiographic Pattern in Asymptomatic Patient-State-of-the-Art-Review. Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. 2022;7(2):1046-53. doi:10.29328/journal.jccm.1001132.
4. Chernova AA, Nikulina SYu, Matyushin GV, et al. Signs of connective tissue dysplasia and the endothelial nitrogen synthase type 3 (NOS3) gene in Wolf-Parkinson-White syndrome. Therapy. 2020;(6):27-34. (In Russ.) Чернова А.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Терапия. 2020;(6):27-34. doi:10.18565/therapy.2020.6.27-34.
5. Coban-Akdemir ZH, Charnig WL, Azamian M, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. American Journal of Medical Genetics Part A. 2020;182(6):1387-99. doi:10.1002/ajmg.a.61571.
6. Tolstokorova YA, Nikulina SYu, Chernova AA. Clinical, electrophysiological, molecular-genetic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome: literature review. Cardiosomatics. 2023;14(1):59-66. (In Russ.) Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: обзор литературы. Кардиоматика. 2023;14(1):59-66. doi:10.17816/CS134114.
7. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, et al. Analysis of the Pattern, Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension. Indian J. Clin. Biochem. 2022;37(1):18-28. doi:10.1007/s12291-020-00927-0.
8. Han B, Wang Y, Zhao J, et al. Association of T-box gene polymorphisms with the risk of Wolff-Parkinson-White syndrome in a Han Chinese population. Medicine (Baltimore). 2022;101(32): e30046. doi:10.1097/MD.00000000000030046.
9. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. Mol Biol Rep. 2022;49(10):9171-9. doi:10.1007/s11033-022-07742-1.
10. Remme CA. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2023;378(1879):20220164. doi:10.1098/rstb.2022.0164.
11. Sytaya YuS. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4602. (In Russ.) Сытая Ю.С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602. EDN: ZGBKAC.
12. Shlyakhto EV. Cardiology: National leadership edited by E. V. Shlyakhto. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. p. 800. (In Russ.) Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. p. 800. ISBN: 978-5-9704-6092-4.
13. Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. Heart Arrhythmias. SPb.: Foliant, 2020. p.720. (In Russ.) Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2020. p. 720. ISBN: 978-5-93929-245-0.
14. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Matyushin GV, et al. Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):5863. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Матюшин Г.В. и др. Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):5863. doi:10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN: SFVLQJ.
15. Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Matyushin GV, et al. Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5509. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5509. doi:10.15829/1560-4071-2023-5509. EDN: GVABIC.

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, проспект Свободный, д. 79, Красноярск, 660041, Россия; ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, ул. Коломенская, д. 26, к. 2, Красноярск, 660037, Россия; ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Siberian Federal University, Svobodny Avenue, 79, Krasnoyarsk, 660041, Russia; Federal Siberian Research Clinical Center, Kolomenskaya str., 26, room 2, Krasnoyarsk, 660037, Russia; Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia.

Фенотипические и молекулярно-генетические ассоциации признаков с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Толстокорова Ю. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,2}, Саркисян Д. А.¹

Цель. Изучение фенотипической и молекулярно-генетической характеристики пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Материал и методы. Основную группу составили 200 пациентов с синдромом ВПУ, среди них мужчин $n=97$ ($n=48,5\%$); женщин $n=103$ ($n=51,5\%$). Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные, инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, соматометрическое исследование, которое было проведено с использованием набора инструментов по стандартной методике В. В. Бунака и молекулярно-генетическое исследование. Выделение ДНК осуществлялось фенол-хлороформным методом, а генотипирование — методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Результаты многофакторного регрессионного анализа выявили значимые ассоциации между рядом факторов и наличием синдрома ВПУ. Наиболее сильным предиктором являлось наличие дельта-волны на ЭКГ (отношение шансов (ОШ) =21,3; $p<0,0001$). Генетические варианты PRKAG3="CC" (ОШ =16,7; $p=0,0009$), PRKAG2="GA" (ОШ =6,3; $p=0,0023$) и TBX3="GG" (ОШ =6,1; $p=0,0078$) также демонстрировали значимую связь с повышенной вероятностью возникновения синдрома. Увеличение длительности комплекса QRS (ОШ =1,1 на единицу; $p<0,0001$) и частота сердечных сокращений (ОШ =1,1; $p=0,0008$) на ЭКГ ассоциировалось с незначительным повышением шансов. В противоположность этому, увеличение длительности интервала QT (ОШ =0,97; $p<0,0001$) и более высокий рост (ОШ =0,96; $p=0,0073$) были ассоциированы с низким риском развития синдрома ВПУ. Нормостенический тип телосложения по шкале Rees-Eisenck значительно снижал шансы (ОШ =0,47; $p=0,0367$) развития данного заболевания.

Заключение. Наследственность является ключевым фактором в развитии синдрома ВПУ, что подтверждается данными многочисленных исследований. Фенотипические характеристики, в дополнение к генетическим маркерам, могут служить ценным инструментом для стратификации риска и разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение манифестации синдрома ВПУ.

Ключевые слова: синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, соматометрические показатели, тип телосложения, молекулярно-генетическое исследование.

Отношения и деятельность. Финансирование исследования осуществляется за счёт государственного задания министерства здравоохранения РФ: "Создание предиктивной модели для оценки риска развития нарушений сердечного ритма при синдроме WPW" с 2023-2025г, № 123022800056-9.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-кардиологический центр Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия.

Толстокорова Ю. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; с.н.с., ORCID: 0000-0003-2977-1792, Саркисян Д. А. — выпускница лечебного факультета, ORCID: 0009-0001-4308-3665.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yuliyatolstokorova@mail.ru

ВПУ — Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром), ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 14.07.2025

Рецензия получена 01.09.2025

Принята к публикации 19.09.2025



Для цитирования: Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Саркисян Д. А. Фенотипические и молекулярно-генетические ассоциации признаков с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6474. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6474. EDN: YUIUCY

Phenotypic and molecular genetic predictors of Wolff-Parkinson-White syndrome

Tolstokorova Yu. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,2}, Sarkisyan D. A.¹

Aim. To study the phenotypic and molecular genetic characteristics of patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome.

Material and methods. The study group consisted of 200 patients with WPW syndrome, including 97 men ($n=48,5\%$) and 103 women ($n=51,5\%$). All patients underwent clinical and paraclinical examinations, including electrocardiography (ECG), Holter monitoring, echocardiography, somatometry according to the standard V. V. Bunak method, and molecular genetic testing. DNA was extracted using the phenol-chloroform method, and genotyping was performed using the polymerase chain reaction.

Results. Multivariate regression analysis revealed significant associations between some factors and WPW syndrome. The strongest predictor was a delta wave on the ECG (odds ratio (OR) =21,3; $p<0,0001$). Genetic variants PRKAG3="CC" (OR =16,7; $p=0,0009$), PRKAG2="GA" (OR =6,3; $p=0,0023$) and TBX3="GG" (OR =6,1; $p=0,0078$) also demonstrated a significant association with an increased probability of WPW syndrome. An increase in the QRS duration (OR =1,1 per unit; $p<0,0001$) and heart rate (OR =1,1; $p=0,0008$) on the ECG were associated with a non-significant odds increase. In contrast, QT interval increase (OR =0,97; $p<0,0001$) and higher height (OR =0,96; $p=0,0073$) were associated with a low risk of WPW syn-

drome. Rees-Eysenck normosthenic body type significantly reduced the odds (OR =0,47; $p=0,0367$).

Conclusion. Heredity is a key factor in the development of WPW syndrome, as confirmed by data from numerous studies. Phenotypic characteristics, in addition to genetic markers, can serve as a valuable tool for risk stratification and the development of preventive strategies aimed at preventing the manifestation of WPW syndrome.

Keywords: Wolff-Parkinson-White syndrome, somatometric parameters, body type, molecular genetic testing.

Relationships and Activities. The study is funded by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Creation of a predictive model for assessing the risk of cardiac arrhythmias in WPW syndrome" from 2023-2025, № 123022800056-9.

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia.

Tolstokorova Yu. A.* ORCID: 0000-0002-2261-0868, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Sarkisyan D. A. ORCID: 0009-0001-4308-3665.

*Corresponding author:
yuliyatolstokorova@mail.ru

Received: 14.07.2025 Revision Received: 01.09.2025 Accepted: 19.09.2025

For citation: Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Sarkisyan D. A. Phenotypic and molecular genetic predictors of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6474. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6474. EDN: YUIUCY

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете?

- Помимо генетической предрасположенности к синдрому Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ), возможно определение фенотипических характеристик. Их совокупность позволит получить более точные данные для предупреждения развития синдрома ВПУ и аритмий при данной патологии.

Что нового?

- Результаты многофакторного регрессионного анализа выявили наиболее значимые статистические предикторы, которые потенциально могут оказать влияние на прогноз данной патологии и быть факторами риска развития синдрома ВПУ.

Возможный вклад в клиническую практику

- Соматометрия и молекулярно-генетическое исследование может оказаться ценным инструментом для профилактики и систематического мониторинга людей групп высокого риска, ближайших родственников пациентов с синдромом и феноменом ВПУ. В перспективе это может способствовать созданию инструмента для оценки риска возникновения аритмий при данном синдроме, основанного на принципах персонализированной медицины.

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) — синдром с преждевременным возбуждением желудочков сердца. Под преждевременным возбуждением понимают ситуацию, в которой мышечная масса желудочков активизируется раньше, чем это бы произошло под влиянием синусового импульса, который проводится по нормальной проводящей системе. Данный синдром, как правило, связан с проведением электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому соединению, к примеру, пучку Кента, Джеймса, волокнам Махейма, как правило, сопровождающийся возникновением наджелудочковых тахикардий [1].

Развитие синдрома ВПУ обусловлено генетической предрасположенностью, которая была подробно исследована ранее. Однако для более эффективной профилактики аритмий важно учитывать не только генетику, но и фенотипические проявления синдрома,

Key messages

What is already known about the subject?

- In addition to genetic predisposition to Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), phenotypic characteristics can be determined. Their combination will provide more accurate data for preventing WPW syndrome and related arrhythmias.

What might this study add?

- Multivariate regression analysis identified the most significant statistical predictors that could potentially influence the prognosis of this condition and be risk factors for WPW syndrome.

How might this impact on clinical practice?

- Somatometry and molecular genetic testing may prove valuable tools for the prevention and systematic monitoring of high-risk individuals and close relatives of patients with WPW syndrome and phenomenon. This could potentially facilitate the development of a tool for arrhythmia risk assessment in this syndrome, based on personalized medicine.

ма, поскольку их совокупность предоставляет более полную картину. Фенотипические маркеры, включающие астенический тип телосложения, сколиотическую деформацию позвоночника, генерализованную гипермобильность суставов и сочетание пролапса митрального клапана с аномальными хордами левого желудочка, достоверно ассоциированы с риском развития аритмического синдрома у пациентов молодого возраста. Наличие данных фенотипических признаков является основанием для проведения прицельного кардиологического обследования [2, 3].

Синдром ВПУ наблюдается у больных в любом возрасте, встречаясь с частотой около 1-30 случаев на 10 тыс. человек. Популяционная частота заболевания колеблется от 0,15 до 0,25%, при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (приобретённые пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия и др.) она повышается до 0,5% [4, 5].

Внезапную сердечную смерть регистрируют с частотой 1 случай на 1000 в год, и иногда это первое проявление заболевания. В основном, внезапная сердечная смерть связана с молниеносным формированием жизнеугрожающих аритмий, к примеру, с трансформацией фибрилляции предсердий в фибрилляцию желудочков. Учитывая потенциальную

возможность развития фибрилляции предсердий как наиболее жизнеугрожающей аритмии у пациентов с синдромом ВПУ, с целью уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти большое значение имеет проведение мероприятий по снижению манифестации данного синдрома среди групп повышенного риска [6-8].

Определение фенотипических и молекулярно-генетических сочетаний в ходе проведения соматометрического и молекулярно-генетического исследования, когда еще нет проявлений заболевания, является весьма актуальным методом раннего выявления групп пациентов с риском развития синдрома ВПУ. Исходя из этого, целью нашего исследования является изучение фенотипической и молекулярно-генетической характеристики пациентов с синдромом ВПУ.

Материал и методы

На протяжении 6 лет на клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого проводился набор пациентов с различными клиническими проявлениями синдрома ВПУ, включая пациентов с феноменом ВПУ. Исследование соответствовало международным стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование все участники подписали форму информированного согласия, а протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих медицинских учреждений.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные анализы, а также инструментальные методы диагностики, такие как электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, соматометрию и молекулярно-генетический анализ.

Антропометрические измерения проводились по стандартной методике В. В. Бунака. Были измерены 17 основных параметров тела, включая рост, вес, длину конечностей, обхват груди и размеры таза, а также другие показатели, необходимые для расчета антропометрических индексов.

Соматометрическая половая дифференцировка проведена по двум индексам.

По индексу Джеймса Таннера [9] с помощью формулы:

$$I = 3 \times Dп - Dт,$$

где Dп — акромиальный диаметр (ширина плеч), Dт — межребренный диаметр (ширина таза).

Интерпретация индекса Джеймса Таннера: гинекоморфный тип определяется <83,7; от 83,7 до 93,1 — как мезоморфный тип; при значениях >93,1 — андроморфный соматотический тип.

Индекс Rees-Eisenck = длина тела × 100/поперечный диаметр грудной клетки × 6.

Интерпретация индекса Rees-Eisenck: пикнический тип определяется <96; от 96 до 106 — нормостенический тип; >106 — астенический тип [10].

Перед проведением молекулярно-генетического исследования, методом генно-кандидатного подхода проанализирована литература, на основании которой выбраны наименее изученные группы полиморфизмов генов rs121908987 *PRKAG2*, rs692243 *PRKAG3*, rs1061657 *TBX3* [11, 12].

Молекулярно-генетический анализ образцов венозной крови, взятых у всех пациентов, проводился в лаборатории молекулярной генетики терапевтических заболеваний НИИ ТПМ-филиала ИциГ СО РАН (Новосибирск). Выделение ДНК осуществлялось фенол-хлороформным методом, а генотипирование — методом полимеразной цепной реакции.

Для статистической обработки данных использовались пакеты программ Excel, Statistica for Windows 10.0 и IBM SPSS 20. Тип распределения данных оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение исследуемых признаков не соответствовало нормальному, для сравнения групп применялись непараметрические критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Влияние факторов на исход оценивалось с помощью регрессии Кокса, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. В модель регрессии включались переменные, показавшие статистически значимые различия на уровне $p < 0,1$.

Результаты

В исследование были включены 200 пациентов с синдромом ВПУ, из которых 97 мужчин ($n=48,5\%$) и 103 женщины ($n=51,5\%$).

Критерий Колмогорова-Смирнова показал, что распределение всех количественных показателей у обследованных пациентов не соответствует нормальному ($p < 0,05$).

Для определения факторов, ассоциированных с синдромом ВПУ, был применен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных и количественных переменных. Переменные, продемонстрировавшие статистически значимую связь в однофакторном анализе, были включены в полиномиальную логистическую регрессионную модель с использованием пошагового метода включения предикторов (табл. 1).

Результаты статистического анализа выявили значимые ассоциации между рядом факторов и наличием синдрома ВПУ. Наиболее сильным предиктором являлось наличие дельта-волны на ЭКГ (ОШ = 21,3; $p < 0,0001$). Генетические варианты *PRKAG3*="CC" (ОШ = 16,7; $p=0,0009$), *PRKAG2*="GA" (ОШ = 6,3; $p=0,0023$) и *TBX3*="GG" (ОШ = 6,1; $p=0,0078$) также демонстрировали значимую связь с повышенной ве-

Таблица 1

Результаты многофакторного анализа предикторов, ассоциированных с возникновением синдрома ВПУ

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Запястья (обхваты)	1,141 (1,032-1,263)	0,0103	–	–
PQ ЭКГ	0,976 (0,967-0,986)	<0,0001	–	–
PRKAG2="GA"	8,315 (3,657-18,907)	<0,0001	6,272 (1,926-20,421)	0,0023
PRKAG3="CC"	8,750 (2,545-30,086)	0,0006	16,735 (3,149-88,939)	0,0009
QRS ЭКГ	1,089 (1,067-1,112)	<0,0001	1,132 (1,095-1,170)	<0,0001
TBX3="GG"	12,388 (4,710-32,582)	<0,0001	6,119 (1,611-23,241)	0,0078
Возрастная группа "до 19 лет"	4,179 (1,327-13,161)	0,0146	–	–
ГЛЖ ЭКГ	5,180 (2,223-12,073)	0,0001	–	–
Д волна ЭКГ	20,256 (7,948-51,621)	<0,0001	21,339 (6,306-72,206)	<0,0001
Интервал QT ЭКГ	0,982 (0,975-0,989)	<0,0001	0,970 (0,958-0,982)	<0,0001
ИМТ	1,076 (1,018-1,137)	0,0093	–	–
Индекс Rees Eisenck	0,981 (0,962-0,999)	0,0394	–	–
Рост, см	0,981 (0,961-1,000)	0,0493	0,958 (0,928-0,988)	0,0073
Тип диморфизма Rees-Eisenck "нормостенический"	0,599 (0,371-0,969)	0,0367	0,468 (0,230-0,954)	0,0367
ЧСС ЭКГ	1,051 (1,022-1,080)	0,0004	1,071 (1,029-1,114)	0,0008

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

роятностью возникновения синдрома. Увеличение длительности комплекса QRS (ОШ =1,1 на единицу; $p<0,0001$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (ОШ =1,1; $p=0,0008$) на ЭКГ ассоциировалось с незначительным повышением шансов.

В противоположность этому, увеличение длительности интервала QT (ОШ =0,97; $p<0,0001$) и более высокий рост пациента (ОШ =0,96; $p=0,0073$) были ассоциированы с низким риском развития синдрома ВПУ. Нормостенический тип телосложения по шкале Rees-Eisenck значительно снижал шансы (ОШ =0,47; $p=0,0367$) развития данного заболевания.

Зависимость можно выразить уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), (1)$$

где P — вероятность наличия синдрома ВПУ;

$$z = 1,836 \cdot A + 2,817 \cdot B + 0,124 \cdot C + 1,811 \cdot D + 3,061 \cdot E - 0,031 \cdot F - 0,043 \cdot G - 0,759 \cdot H + 0,068 \cdot I + 2,656, (2)$$

где A — Генотип PRKAG2="GA" (0 — нет; 1 — да);

B — Генотип PRKAG3="CC" (0 — нет; 1 — да);

C — Продолжительность QRS;

D — Генотип TBX3="GG" (0 — нет; 1 — да);

E — Дельта волна (0 — нет; 1 — да);

F — Интервал QT;

G — Рост см;

H — Тип диморфизма Rees-Eisenck "нормостенический" (0 — нет; 1 — да);

I — ЧСС.

Представлена модель для оценки вероятности синдрома ВПУ (P). Эта модель основана на логистической регрессии (уравнение 1), где вероятность зависит от переменной z. Переменная z (урав-

нение 2) является взвешенной суммой различных факторов риска, включая наличие определенных генотипов (PRKAG2, PRKAG3, TBX3), характеристики ЭКГ (QRS, QT, дельта-волна, ЧСС), рост и тип телосложения. Положительные коэффициенты указывают на факторы, увеличивающие вероятность синдрома ВПУ, а отрицательные — на факторы, уменьшающие ее.

Заключение

Результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют о том, что гетерозиготный генотип GA гена PRKAG2, гомозиготный генотип CC гена PRKAG3, гомозиготный генотип GG гена TBX3, продолжительность комплекса QRS и наличие дельта-волны на ЭКГ являются независимыми предикторами, статистически значимо ассоциированными с риском развития синдрома ВПУ.

В то же время такие факторы, как длительность интервала QT (ОШ =0,97; $p<0,0001$) и нормостенический тип телосложения по шкале Rees-Eisenck, значительно снижали шансы возникновения синдрома ВПУ, являясь протективными.

Генетическая этиология является ключевым фактором в патогенезе синдрома ВПУ, что подтверждается данными многочисленных исследований. Фенотипические характеристики, в дополнение к генетическим маркерам, могут служить ценным инструментом для стратификации риска и разработки профилактических стратегий, направленных на предотвращение манифестации синдрома ВПУ.

Отношения и деятельность. Финансирование исследования осуществляется за счёт государственного задания министерства здравоохранения РФ: "Создание

предиктивной модели для оценки риска развития нарушений сердечного ритма при синдроме WPW" с 2023-2025г, № 123022800056-9.

Литература/References

- Shlyakhto EV. Cardiology: National leadership edited by E. V. Shlyakhto. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. p. 800. (In Russ.) Шляхто Е. В. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е. В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021 p.800. ISBN: 978-5-9704-6092-4.
- Leontyeva IV. PRKAG2-associated hypertrophic cardiomyopathy. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022;67(3):111-6. (In Russ.) Леонтьева И. В. PRKAG2-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022;67(3):111-6. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-3-111-116.
- Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. Heart Arrhythmias. SPb.: Foliant, 2020.p.720.(In Russ.) Кушаковский М. С., Гришкин Ю. Н. Аритмии сердца. Спб.: Фолиант, 2020 p.720. ISBN: 978-5-93929-245-0.
- Van Eif V, Protze S, Bosada F, et al. Genome-wide analysis identifies an essential human TBX3 pacemaker enhancer. Circ Res. 2020;127(12):1522-35. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317054. EDN: DBXWZH.
- Bhattacharyya S, Munshi N. Development of the cardiac conduction system. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020;12(12): a037408. doi:10.1101/cshperspect.a037408.
- Samatkyzy D, Akilzhanova AR. Genetic aspects of cardiac rhythm and conduction disorders (literature review). Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2020;(3):54-62. (In Russ.) Саматкызы Д., Акилжанова А. Р. Генетические аспекты нарушения ритма и проводимости сердца (обзор литературы). Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2020;(3):54-62.
- Coban-Akdemir Z, Charnig W, Azamian M, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. American Journal of Medical Genetics, Part A. 2020;182(6):1387-99. doi:10.1002/ajmg.a.61571.
- Aringazina RA, Mussina AZ, Zholdassova NG, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):29-34. (In Russ.) Арингазина Р. А., Мусина А. З., Жолдасова Н. Ж. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной аблации. Кардиологический вестник. 2023;18(3):29-34. doi:10.17116/Cardiobulletin20231803129.
- Lopatina LA, Seryozhenko NP, Anokhina J. Anthropometric characteristics of girls according to the classification of J. Tanner's. Fundamental research. 2013;(12):504-8. (In Russ.) Лопатина Л. А., Сереженко Н. П., Анохина Ж. А. Антропометрическая характеристика девушек по классификации Дж. Таннера. Фундаментальные исследования. 2013;(12):504-8.
- Alekseeva VA, Guryeva AB. Somatometric data on the citizenship of a Yakut man according to the Ris-Aizenku Index. Siberian Journal of Natural Sciences and Agriculture. 2022;(14):91-103. (In Russ.) Алексеева В. А., Гурьева А. Б. Соматометрические особенности физического развития мужчин якутов по индексу Rees-Eisenck. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022;(14):91-103. doi:10.12731/2658-6649-2022-14-2-91-103.
- Tolstokorova YuA, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. PRKAG2 and PRKAG3 genes in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a literature review. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5505. (In Russ.) Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. и др. Исследование генов PRKAG2 и PRKAG3 у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (обзор литературы). Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5505. doi:10.15829/1560-4071-2023-5505. EDN: HULOSI.
- Tolstokorova YA, Nikulina SYu, Chernova AA. Clinical, electrophysiological, molecular-genetic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome: literature review. Cardiosomatics. 2023;14(1):59-66. (In Russ.) Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: обзор литературы. CardioСоматика. 2023;14(1):59-66. doi:10.17816/CS134114.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, ул. Коломенская, д. 26, к. 2, Красноярск, 660037, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Federal Siberian Research Clinical Center, Kolomenskaya str., 26, room 2, Krasnoyarsk, 660037, Russia.

Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркеров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями до 44 лет

Емельянчик В. С.¹, Моисеева А. М.^{1,2}, Дмитренко Д. В.¹, Емельянчик Е. Ю.¹, Тимечко Е. Е.¹, Васильева А. А.¹, Качанова Т. В.², Статникова Н. М.², Еремина О. В.^{1,3}, Никулина С. Ю.¹, Протопопов А. В.¹

Цель. Изучить влияние полиморфизмов rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена липопротеина(а) (*LPA*) на клинический статус пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХ) и гиперлипопротеинемией(а) (гиперЛП(а)).

Материал и методы. Обследован 171 пациент от 3 до 44 лет. Определены липидный профиль, аполипопротеин В (апоВ), липопротеин(а) (ЛП(а)) иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000.

Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) определялось методом полимеразной цепной реакции на аппарате Rotor-Gene 6000 технологией аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов Applied Biosystems для rs10455872 (A/G) гена *LPA*, rs1333049 (C/G) *ANRIL*. Распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов оценивалось с учётом возрастных нормативов.

Результаты. Изучение взаимосвязи ОНВ rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 *LPA* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) установило, что генотип CG rs1333049 гена *ANRIL* имеет прямую корреляцию с уровнем апоВ, толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) в обеих целевых группах. Выявлено влияние AG генотипа rs10455872 *LPA* на уровень апоВ, ЛП(а) и ТКИМ у больных с СГХ и гиперЛП(а). Средний возраст развития коронарных событий составил 35 лет, в группе с СГХ число случаев инфаркта миокарда было в 2,5 раза больше, чем в группе ЛП(а).

Заключение. У пациентов с СГХ и гиперЛП(а) преобладание генотипа CG *ANRIL* связано с высокими апоВ, ТКИМ и частотой коронарных событий. Генотип AG rs10455872 *LPA* связан с высоким уровнем ЛП(а), увеличением ТКИМ и риском раннего инфаркта миокарда.

Ключевые слова: липопротеин(а), аполипопротеин В, rs1333049 *ANRIL*, rs10455872 *LPA*, ишемическая болезнь сердца, гиперлипопротеинемия(а), семейная гиперхолестеринемия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск; ³КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Емельянчик В. С. — аспирант 1-го года по направлению "Кардиология", ORCID: 0000-0002-6447-0146, Моисеева А. М. — аспирант 1-го года по направлению "Педиатрия", ORCID: 0009-0005-4002-6322, Дмитренко Д. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии

ИПО, зав. лабораторией медицинской генетики, зав. неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, ORCID: 0000-0003-4639-6365, Емельянчик Е. Ю.* — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Тимечко Е. Е. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4555-7457, Васильева А. А. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0009-0008-3369-1537, Качанова Т. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Статникова Н. М. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Еремина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и клиничко-лабораторной диагностики ИПО, врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasogrow495@gmail.com

апоА1 — аполипопротеин А1, апоВ — аполипопротеин В, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), нкРНК — некодирующая РНК, ОНВ — однонуклеотидный вариант, ОХС — общий холестерин, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СГХ — семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CCC — сердечно-сосудистые события, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Рукопись получена 26.06.2025

Рецензия получена 01.09.2025

Принята к публикации 19.09.2025



Для цитирования: Емельянчик В. С., Моисеева А. М., Дмитренко Д. В., Емельянчик Е. Ю., Тимечко Е. Е., Васильева А. А., Качанова Т. В., Статникова Н. М., Еремина О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркеров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями до 44 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6445. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6445. EDN: EMXVMS

Associations of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 with clinical markers of vascular damage in patients with hereditary dyslipidemias under 44 years of age

Emelyanchik V. S.¹, Moiseeva A. M.^{1,2}, Dmitrenko D. V.¹, Emelyanchik E. Yu.¹, Timechko E. E.¹, Vasilyeva A. A.¹, Kachanova T. V.², Statnikova N. M.², Eremina O. V.^{1,3}, Nikulina S. Yu.¹, Protodopov A. V.¹

Aim. To study the impact of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 polymorphisms on the clinical status of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) and hyperlipoproteinemia(a) (hyperLP(a)).

Material and methods. A total of 171 patients aged 3 to 44 years were examined. Lipid profile, apolipoprotein B (apoB), and lipoprotein(a) (LP(a)) were determined using chemiluminescence immunoassay on the Roche Cobas 8000 automated modular analyzer.

Single-nucleotide variant (SNV) carriage was determined using polymerase chain reaction (PCR) on a Rotor-Gene 6000 system with TaqMan allelic discrimination

technology and Applied Biosystems fluorescent probes for *LPA* rs10455872 (A/G) and *ANRIL* rs1333049 (C/G). Genotype frequency distributions corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium. Extracranial vessel ultrasound was assessed taking into account age-specific references.

Results. A study of relationship between the *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 in patients with FH and hyperLA revealed that the CG genotype of *ANRIL* rs1333049 directly correlates with apoB levels and intima-media thickness (IMT) in both target groups. An influence of the AG genotype of *LPA* rs10455872 on apoB, LP(a), and IMT levels was revealed in patients with FH and hyperLA(a). The mean age

at onset of coronary events was 35 years. The incidence of myocardial infarction was 2,5 times higher in the FH group than in the LP(a) group.

Conclusion. In patients with FH and hyperLA(a), a predominance of the *ANRIL* CG genotype is associated with high apoB, IMT, and the incidence of coronary events. The AG genotype of *LPA* rs10455872 is associated with high LP(a) levels, increased IMT, and the risk of early myocardial infarction.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein B, *ANRIL* rs1333049, *LPA* rs10455872, coronary artery disease, hyperlipoproteinemia(a), familial hypercholesterolemia.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk; ³Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Emelyanchik V.S. ORCID: 0000-0002-6447-0146, Moiseeva A.M. ORCID: 0009-0005-4002-6322, Dmitrenko D.V. ORCID: 0000-0003-4639-6365, Emelyanchik E.Yu.*

ORCID: 0000-0001-5013-2480, Timechko E.E. ORCID: 0000-0002-4555-7457, Vasilyeva A.A. ORCID: 0009-0008-3369-1537, Kachanova T.V. ORCID: none, Statnikova N.M. ORCID: none, Eremina O.V. ORCID: none, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Protopopov A.V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Corresponding author:
vasogrow495@gmail.com

Received: 26.06.2025 **Revision Received:** 01.09.2025 **Accepted:** 19.09.2025

For citation: Emelyanchik V.S., Moiseeva A.M., Dmitrenko D.V., Emelyanchik E.Yu., Timechko E.E., Vasilyeva A.A., Kachanova T.V., Statnikova N.M., Eremina O.V., Nikulina S.Yu., Protopopov A.V. Associations of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 with clinical markers of vascular damage in patients with hereditary dyslipidemias under 44 years of age. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6445. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6445. EDN: EMXVMS

Ключевые моменты

- Генотип CG rs1333049 *ANRIL* выявлен у 71,4% пациентов с гиперлипопротеинемией(а) (гиперЛП(а)) и у 63,9% больных с семейной гиперхолестеринемией. Генотип AG rs10455872 гена *LPA*, также увеличивающий риск сердечно-сосудистых событий, выявлялся преимущественно у больных с гиперЛП(а) (в 34,3% случаев).
- Семейная гиперхолестеринемия, ассоциированная с генотипом CG/CC rs1333049 *ANRIL*, характеризуется агрессивным течением заболевания с развитием сердечно-сосудистых событий у 36,7% пациентов до 44 лет, преимущественно у мужчин.
- ГиперЛП(а) характеризуется меньшим уровнем липопротеина низкой плотности в сравнении с группой больных с семейной гиперхолестеринемией. Генотип CG/CC в этой группе пациентов определяет риск развития сердечно-сосудистых событий до 40 лет в 15% случаев.

Моногенные нарушения липидного обмена, вызывающие стойкое повышение уровня холестерина, приводят к раннему развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и её коронарных осложнений [1]. Наиболее агрессивный атерогенез определяют гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХ) и гиперлипопротеинемия(а) (гиперЛП(а)). Распространённость СГХ составляет 1:250 в европейских странах [2] и 1:173 в России; гиперЛП(а) обнаруживается у 2-3% населения [3, 4]. Поэтому своевременное выявление больных, определение у них маркеров сердечно-сосудистого риска и ранний старт гиполипидемической терапии являются основой пер-

Key messages

- The CG genotype of *ANRIL* rs1333049 was detected in 71,4% of patients with hyperlipoproteinemia(a) (hyperLP(a)) and in 63,9% of patients with familial hypercholesterolemia. The AG genotype of *LPA* rs10455872, which also increases the cardiovascular risk, was detected predominantly in patients with hyperLP(a) (in 34,3% of cases).
- Familial hypercholesterolemia associated with the CG/CC genotype of *ANRIL* rs1333049 is characterized by an aggressive course with the development of cardiovascular events in 36,7% of patients under 44 years of age, predominantly in men.
- HyperLP(a) is characterized by a smaller increase in low-density lipoprotein levels compared to the group of patients with familial hypercholesterolemia. The CG/CC genotype in this group of patients determines the risk of cardiovascular events before age 40 in 15% of cases.

вичной профилактики атеросклероза и снижения сердечно-сосудистой смертности.

Изучение клинико-генетического статуса пациентов с гетерозиготной СГХ и гиперЛП(а) предполагает оценку вариантов однонуклеотидной последовательности генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и метаболизмом липидов, и имеет прогностическое значение [5-7].

Ранний старт атеросклероза у больных с СГХ и гиперЛП(а) определяет интерес к полиморфизму rs1333049 некодирующей РНК (нкРНК) в локусе *INK4* (*ANRIL*, Antisense Noncoding RNA in the *INK4* Locus), который ассоциирован с инфарктом миокарда (ИМ) [8-10]. Так, в исследовании Ahmed W, et al. установлено, что носительство минорного аллеля rs1333049

Таблица 1

Характеристика групп (Me [25; 75])

	СГХ (n=61)	гиперЛП(а) (n=36)	Контроль (n=74)
Возраст	22,4 [11,5; 31,6]	19 [8,7; 26,5]	20,5 [7,4; 28,8]
Число лиц до 18 лет (абс., (%))	31 (50,8)	15 (42,8)	38 (50,6)
Число обследуемых женского пола (абс., (%))	27 (44,3)	16 (47,0)	35 (46,6)

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия.

(С) повышает риск ИБС на 15-20% в гетерозиготном и на 30-40% в гомозиготном состоянии [10].

Известно, что нкРНК относятся к нуклеиновым кислотам, не транслируются в белки, выполняют свои биологические функции на уровне РНК [11]: связываются с молекулярными мишенями, образуя регуляторные сети, которые иницируют специфические клеточные реакции, регулируют экспрессию генов, влияют на внутриклеточную сигнализацию и принимают участие в эпигенетических модификациях клеток [12].

На коротком плече хромосомы 9 (Chr9p21) расположен локус, наиболее значимо связанный с ИБС, *ANRIL* также находится в данном регионе [13]. Исследования генетики ИБС показали, что rs1333049 *ANRIL* тесно связан с развитием атеросклероза и его сосудистых осложнений [14, 15]. Изучение ассоциаций генома у 15596 пациентов с ИБС и 34992 здоровых людей обнаружило, что локус хромосомы Chr9p21 имеет максимальное число мутаций, связанных с коронарным атеросклерозом [15, 16]. Между тем, мы не встретили в литературе данных об изучении прогностического значения rs1333049 (С) у пациентов до 44 лет, т.е. у молодых людей (по новой классификации возрастных групп Всемирной организацией здравоохранения [17]) и у детей.

ГиперЛП(а) рассматривается как независимый фактор риска коронарных событий, rs10455872 в гене *LPA* (lipoprotein A gene) связан с повышенной концентрацией липопротеина(а) (ЛП(а)), риском неблагоприятных исходов ИМ, кальцификацией коронарных артерий и аорты [18, 19].

Целью исследования стало изучение ассоциации однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с показателями липидного спектра и состояния сосудистой стенки у пациентов с гетерозиготной СГХ и гиперЛП(а) для определения факторов неблагоприятного прогноза у пациентов до 44 лет и дополнительного обоснования раннего старта гиполипидемической терапии у пациентов с СГХ до 18 лет.

Материал и методы

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 128/2024 заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО "КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России) и проводилось в соответствии

с положениями Хельсинкской декларации. Все участники (за детей до 15 лет — их законные представители) подписали добровольное информированное согласие.

Формирование целевых групп проведено путём селективного скрининга из медико-статистических баз липидного кабинета и сосудистых центров Краевой клинической больницы и больницы им. И. С. Берзона № 20. Родственники больных, перенесших сердечно-сосудистые события (ССС) до 55 лет — лица, не достигшие 44 лет — приглашались на обследование. Был выявлен 171 человек от 3 до 44 лет. В группу СГХ (61 человек) вошли дети до 16 лет, имеющие критерии Саймона Брума и пациенты старше 16 лет при наличии критериев DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [20]. Обследуемые с уровнем ЛП(а) >75 нмоль/л составили вторую группу. Контроль сформировали 74 человека с нормальными значениями липидограммы (табл. 1).

Рассматриваемые группы не имели статистических отличий по возрастно-половому составу, количеству обследуемых до 18 лет; включили 8 ядерных семей. У 37 пациентов (60,7%) диагноз был верифицирован как "определённая", в 39,3% случаев — "вероятная" СГХ.

Липидный профиль, включая аполипопротеин А1 (апоА1), аполипопротеин В (апоВ), ЛП(а) определялся иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, "Roche Diagnostic".

Забор крови для определения rs1333049 и rs10455872 проводили из локтевой вены в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments), содержащие раствор этилендиаминетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл лейкоцитарной массы осуществляли сорбционным методом с помощью набора "ДНК-Сорб-В" (K1-2-100, "AmpliSens") согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при температуре -80 °С.

Исследование носительства ОНВ проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan (Taqman SNP Genotyping Assays) и флуоресцентных зондов Applied Biosystems (США) для rs10455872 (A/G) гена *LPA*, rs1333049 (C/G) *ANRIL*. В качестве буфера для ПЦР-РВ использовалась реакционная смесь

Таблица 2

Характеристики липидного обмена, ССС и ТКИМ у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) ($M \pm \delta$)

	СГХ (1)	гиперЛП(а) (2)	Контроль (3)	P _{1/3}	P _{2/3}
ОХС (ммоль/л)	7,67 [7,01; 8,62]	4,9 [4,4; 5,32]	4,63 [4,3; 5]	<0,001	0,713
ЛНП (ммоль/л)	6,11 [5,5; 6,57]	3,08 [2,54; 3,73]	2,85 [2,5; 3,09]	<0,001	0,441
ЛП(а) (нмоль/л)	17,4 [9,13; 28]	141,2 [101,75; 233,67]	11,47 [5,49; 16,1]		
апоА1 (г/л)	1,37 [1,27; 1,47]	1,46 [1,35; 1,64]	1,5 [1,36; 1,6]	<0,001	0,143
апоВ (г/л)	1,59 [1,3; 1,68]	0,91 [0,72; 1,64]	0,84 [0,77; 0,99]	<0,001	0,007
Клинико-функциональные параметры					
ТКИМп (мм)	0,59 [0,5; 0,7]	0,5 [0,48; 0,52]	0,43 [0,4; 0,48]	0,017	0,668
ТКИМл (мм)	0,6 [0,49; 0,74]	0,5 [0,485; 0,57]	0,44 [0,41; 0,46]	0,041	0,617
Количество ССС (абс., %)	17/27,8	4/11,1	–		
Средний возраст ССС (годы)	35,9 [32; 40,5]	35,5	–		

Сокращения: апоА1 — аполипопротеин А1, апоВ — аполипопротеин В, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), ЛП(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ССС — сердечно-сосудистые события, ТКИМп, ТКИМл — толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа и слева, P_{1/3} — критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 3 групп, P_{2/3} — критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 2 и 3 групп.

"ПЦР-микс" (М-428, "Синтол"), содержащая 2,5-кратную реакционную смесь для проведения ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов выполнялось в положении пациента лежа на спине: в В-режиме лоцировался дистальный сегмент общей сонной артерии (на 1,5–2,0 см проксимальнее ее бифуркации). Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) измеряли автоматическим методом по задней стенке артерии, устанавливая курсор на границе адвентиция-медиа, второй — на границе интима/просвет сосуда. Оценка показателей проводилась с учётом возрастных нормативов [21].

Статистический анализ данных проводили в Excel и Statistica 12, параметрическими методами — данные представлены в виде средних, средних квадратических отклонений, достоверность различий между показателями принималась при $p < 0,05$ критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ изучен по коэффициенту Спирмена.

Результаты

Параметры липидного спектра показали максимальные уровни общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в 1 группе, и отсутствие различий между показателями в группе гиперЛП(а) с контролем (табл. 2).

Достоверность различий ЛП(а) в 1 группе не оценивалась из-за высокой вариабельности показателя — размах величин достиг 326 нмоль/л (от 0,9 до 326,9 нмоль/л).

Биологическая роль апоА1 и апоВ состоит в том, что первый является структурой липопротеинов высокой плотности и ассоциирован с клиренсом холестерина из клеток; второй находится на поверхности атерогенных частиц, поэтому увеличение его concentra-

ции связано с повреждением сосудистой стенки и ИБС [22]. Значения апоА1 при СГХ были существенно ниже, чем в контроле, тогда как апоВ в обеих целевых группах значительно превысил показатель здоровых людей: при СГХ разница апоВ с контролем составила почти 100%.

Среди больных с СГХ (из 30 больных старше 18 лет) 11 пациентов имели 17 острых ССС (36,7%), средний возраст наблюдаемых на момент этих событий составил 35,9 года. В 8 случаях диагностирован ИМ, у 2 мужчин многососудистое стентирование коронарных артерий проведено в ходе диагностической коронарографии, и у 1 человека ИМ развился через 10 лет после ишемического инсульта, остальные 6 эпизодов — повторные чрескожные вмешательства.

В группе гиперЛП(а) число ССС было в 2,5 раза меньше: 3 случая ИМ, у 1 больного с выраженным кальцинозом коронарных артерий и аорты в 34 года одномоментно с чрескожным вмешательством проведена транскатетерная имплантация аортального клапана. У лиц с СГХ значение ТКИМ было существенно выше, чем в сравниваемых группах ($< 0,001$).

Выявленное соотношение аллелей С и G *ANRIL* в контрольной группе не отличалось от полученного в крупном популяционном исследовании Восточной Сибири [16].

Частота генотипа CG *ANRIL*, определяющего 10–15% риск ССЗ, у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) была достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

Исследование ОНВ rs10455872 гена *LPA* показало абсолютное преобладание аллеля А в контрольной группе: частота аллеля G составила всего 0,6% (табл. 4). Аллель G был ассоциирован с более высоким уровнем ЛП(а), ранним началом ССЗ и худшим ответом на терапию статинами [19, 20].

Соответственно, у обследуемых с нормальными показателями липидного метаболизма генотип AA гена *LPA* был преобладающим, а вариант GG не был вы-

Таблица 3

Полиморфизм гена *ANRIL* rs1333049: C>G у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) (абс., %)

	СГХ (1), n=61	гиперЛП(а) (2), n=36	Контроль (3), n=74	χ^2/P
Аллели				
C	55,7%	52,7%	47,3%	
G	44,3%	47,3%	52,7%	
Генотипы				
CC	14 (22,9%)	7 (20,0%)	17 (22,7%)	$\chi^2_{1/3}$ 0,00/0,998 $\chi^2_{1/2}$ 0,001/0,974 $\chi^2_{2/3}$ 0,177/0,675
CG	39 (63,9%)	25 (71,4%)	35 (49,4%)	$\chi^2_{1/3}$ 4,07/0,044 $\chi^2_{1/2}$ 2,09/0,148 $\chi^2_{2/3}$ 5,74/0,017
GG	8 (13,1%)	3 (8,5%)	22 (29,3%)	$\chi^2_{1/3}$ 5,1/0,024 $\chi^2_{1/2}$ 0,515/0,474 $\chi^2_{2/3}$ 5,28/0,022

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, $\chi^2_{2/3}$ — критерий хи-квадрат Спирмена, P — достоверность различий.

Таблица 4

Частота носительства rs10455872 гена *LPA* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а)

	СГХ (1), n=61	гиперЛП(а) (2), n=36	Контроль (3), n=74	χ^2/P
Аллели				
A	95,1%	82,9%	99,4%	
G	4,9%	17,1%	0,6%	
Генотипы				
AA	48 (95,1%)	23 (65,7%)	74 (98,6%)	$\chi^2_{1/2}$ 9,67/0,002 $\chi^2_{1/3}$ 2,5/0,112 $\chi^2_{2/3}$ 30,3/<0,001
AG	3 (4,9%)	12 (34,3%)	1 (1,4%)	$\chi^2_{1/2}$ 11,6/<0,001 $\chi^2_{1/3}$ 2,04/0,153 $\chi^2_{2/3}$ 57,9/<0,001
GG	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, $\chi^2_{2/3}$ — критерий хи-квадрат Спирмена, P — достоверность различий.

Таблица 5

Ассоциации rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с липидными показателями у пациентов с наследственными дислипидемиями

	апоВ			ЛП(а)			ТКИМ		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
rs1333049	0,351 0,005	0,334 <0,05	–	–	0,33 >0,05	–	0,324 0,01	0,323 <0,05	0,547 >0,05
rs10455872	0,444 0,000	0,098 >0,05	–	–	0,398 <0,05	–	0,403 0,001	0,392 <0,05	–

Примечание: 1 — группа больных СГХ, 2 — группа с гиперлипопротеинемией(а), 3 — контрольная группа.

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, ЛП(а) — липопротеин(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

явлен ни в одной группе. Гетерозиготное носительство генотипа AG гена *LPA* достоверно чаще отмечалось у пациентов с гиперЛП(а).

Корреляционный анализ установил прямые умеренные корреляции между rs1333049 *ANRIL* и уровнем апоВ в обеих целевых группах (табл. 5), а также прямую умеренной силы ассоциацию с величиной

ТКИМ сонных артерий. В контрольной группе выявлена положительная, умеренной силы зависимость ТКИМ с возрастом (0,303; $p=0,004$).

Выявлена важная особенность: AG генотип rs10455872 показал прямые, высоко значимые корреляции с уровнем апоВ и с ТКИМ у пациентов с СГХ, а также с ЛП(а) и ТКИМ у больных с гиперЛП(а).

Обсуждение

Поиск маркеров высокого сердечно-сосудистого риска у молодых людей и детей с наследственными дислипидемиями является остро актуальной проблемой, т.к. позволяет обосновать ранний старт гиполлипидемической терапии с целью первичной профилактики развития ИБС. Исследование клинического значения ОНВ rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* в большинстве научных работ проведено у пациентов с ИБС, либо в больших популяционных группах [7–15]. Изучение ассоциаций ОНВ rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с проявлениями атеросклероза у больных с СГХ и гиперЛП(а) от 3 до 44 лет проведено впервые.

Изучение клинко-биохимических и функциональных параметров установило, что уровень ОХС и ЛНП у больных с гиперЛП(а) не отличались от контрольных показателей. Но отмечалось статистически значимое увеличение апоВ в обеих целевых группах (СГХ и гиперЛП(а)), определившее весомый вклад апоВ в развитие поражения сосудистой стенки. Кроме того, при СГХ существенно сниженным оказалось значение апоА1, осуществляющего клиренс ЛНП из тканей.

Смысл этой комбинации отражает гистоморфотическая картина: в работе Nomma S, et al. [23] было обнаружено увеличение числа и плотности пенных клеток в субэндотелии грудной аорты и коронарных артериях при низком уровне липопротеинов высокой плотности и высоком уровне ЛНП очень рано — у лиц 15–34 лет. Это согласуется с данными исследования Behbodikhah J, et al. [24], в котором апоВ и соотношение апоА1/апоВ рассматривались как терапевтические мишени у молодых людей с наследственными дислипидемиями. Клинко-генетическая неоднородность больных СГХ подчеркивает необходимость индивидуального подхода с учётом молекулярно-генетического статуса.

Снижение протективного влияния апоА1 и рост атерогенного апоВ у пациентов с СГХ обусловило выраженные изменения в сонных артериях: ТКИМ оказался значимо больше, чем в контроле и при гиперЛП(а). Соответственно, и ССС в данной группе встречались в 2,5 раза чаще, чем у лиц с гиперЛП(а). Необходимо отметить ранний старт ССС у наблюдаемых обеих групп — в 35,9 лет у пациентов с СГХ и в 35 лет у лиц с гиперЛП(а), что указывает на важность управления факторами риска у больных с семейными дислипидемиями на этапе до развития ИБС. Это также подчеркивается в работах, посвященных выявлению субклинических изменений с помощью ультразвукового исследования с целью снижения бре-

мени атеросклероза, особенно, у детей и молодых людей с наследственными дислипидемиями [25–28].

Преобладание СГ генотипа rs1333049 *ANRIL* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а), а также его позитивная ассоциация с апоВ и ТКИМ в обеих целевых группах, по-видимому, определяет сценарий течения СГХ и гиперЛП(а) с ранним развитием атеросклероза и острых ССЗ. В нашем исследовании СГ генотип rs1333049 *ANRIL* выявлен у 8 пациентов с ранними ССС на фоне СГХ, ещё более опасный вариант — СС генотип rs1333049 *ANRIL*, повышающий вероятность острых осложнений ИБС, обнаружен у двоих пациентов, и только у одного человека с перенесённым ИМ отмечался GG генотип.

Установлена значимая связь AG генотипа rs10455872 *LPA* с величинами апоВ и ТКИМ у пациентов с СГХ, а также корреляционная связь данного генотипа с уровнем ЛП(а) и ТКИМ в группе гиперЛП(а). При этом в контрольной группе данные генотипы были выявлены в небольшом проценте случаев без корреляционной связи с ультразвуковыми и биохимическими показателями.

Заключение

Изучение клинко-генетических взаимосвязей позволило установить следующие закономерности.

1. Пациенты с гетерозиготной СГХ до 44 лет характеризуются выраженными отклонениями липидного профиля с увеличением апоВ содержащих липидов, снижением уровня апоА1, ранним формированием изменений сосудистой стенки и ассоциацией данных изменений с (СГ/СС) генотипом rs1333049 *ANRIL*. Существенный вклад в формирование атерогенных изменений в данной группе пациентов вносит AG генотип rs10455872 гена *LPA*. Данные особенности позволяют обсуждать вероятность реализации ССС в возрасте до 40 лет у 36,7% пациентов.

2. Семейную гиперЛП(а) отличают субнормальные значения стандартных показателей липидного профиля (ОХС и ЛНП). При этом у пациентов отмечается значимое повышение апоВ, существенное увеличение толщины внутреннего слоя сонных артерий, ассоциированное с высоким уровнем ЛП(а), (СГ/СС) генотипом rs1333049 *ANRIL* и AG генотипом rs10455872 гена *LPA*. Доля лиц с ранними (до 40 лет) острыми ССС в данной группе лиц достигает 15%.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью

- профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasyeva OI, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syn-

- drome. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041. EDN: YNDJHY.
3. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246. EDN: EZUGUW.
4. Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5499. (In Russ.) Емельянич В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В. и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499. EDN: FJFYU.
5. Pavlova AV, Asekritova AS, Kylbanova ES, et al. Definite hereditary familial hypercholesterolemia in Yakutia. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2022;(4):51-8. (In Russ.) Павлова А.В., Асекритова А.С., Кылбанова Е.С. и др. "Определенная" наследственная семейная гиперхолестеринемия в Якутии. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Вестник Северо-восточного федерального университета. Серия "Медицинские науки". 2022;(4):51-8. doi:10.25587/SVFU.2022.29.4.005.
6. Ivanova ON, Vasiliev PA, Zakharova EYu. Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia. Medical Genetics. 2020;19(12):4-17. (In Russ.) Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. Медицинская генетика. 2020;19(12):4-17. doi:10.25557/2073-7998.2020.12.4-17.
7. Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI. Modern methods of molecular genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2021;17(3):54. (In Russ.) Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Воевода М.И. Современные методы молекулярно-генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2021;17(3):54. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-3-54-54.
8. Tzveova R, Naydenova G, Yaneva-Sirakova T, et al. Association study of polymorphic variants in 9p21 locus and the manifestation of coronary artery disease in Bulgarians. Acta Medica Bulgarica. 2025;52(1):29-40. doi:10.2478/AMB-2025-0005.
9. Xu B, Xu Z, Chen Y, et al. Genetic and epigenetic associations of ANRIL with coronary artery disease and risk factors. BMC Med Genomics. 2021;14(1):240. doi:10.1186/s12920-021-01094-8.
10. Ahmed W, Ali IS, Riaz M, et al. Association of ANRIL polymorphism (rs1333049: C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia. Gene. 2013;515(2):416-20. doi:10.1016/j.gene.2012.12.044.
11. Gareev I, Kudriashov V, Sufianov A, et al. The role of long non-coding RNA ANRIL in the development of atherosclerosis. Noncoding RNA Res. 2022;7(4):212-6. doi:10.1016/j.ncrna.2022.09.002.
12. Liu X, Wang TT, Li Y, et al. High density lipoprotein from coronary artery disease patients caused abnormal expression of long non-coding RNAs in vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2017;487(3):552-9. doi:10.1016/j.bbrc.2017.04.082.
13. Holdt LM, Teupser D. Long Noncoding RNA ANRIL: Lnc-ing Genetic Variation at the Chromosome 9p21 Locus to Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2018;5:145. doi:10.3389/fcvm.2018.00145.
14. Hu L, Su G, Wang X. The roles of ANRIL polymorphisms in coronary artery disease: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(12):BSR20181559. doi:10.1042/BSR20181559.
15. Semaev S, Shakhshneider E, Shcherbakova L, et al. 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.
16. Kaur N, Singh J, Reddy S. ANRIL rs1333049 C/G polymorphism and coronary artery disease in a North Indian population — Gender and age specific associations. Genet Mol Biol. 2020;43(1):e20190024. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2019-0024.
17. Dyussenbayev A. Age Periods of Human Life. Advances in Social Sciences Research Journal. 2017;4:258-63. doi:10.14738/assrj.46.2924.
18. Paré G, Çaku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. Circulation. 2019;139(12):1472-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.
19. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) [Lipoprotein(a)] Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, et al. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. Chin Med J (Engl). 2016;129(2):215-26. doi:10.4103/0366-6999.173500.
22. Zhang C, Ni J, Chen Z. Apolipoprotein B Displays Superior Predictive Value Than Other Lipids for Long-Term Prognosis in Coronary Atherosclerosis Patients and Particular Subpopulations: A Retrospective Study. Clin Ther. 2022;44(8):1071-92. doi:10.1016/j.clinthera.2022.06.010.
23. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, et al. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. Atherosclerosis. 2011;219(1):184-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.022.
24. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. Metabolites. 2021;11(10):690. doi:10.3390/metabo11100690.
25. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. J Am Coll Cardiol. 2017;70(3):301-13. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.033.
26. Deniz MF, Guven B, Ebeoglu AO, et al. Screening for Subclinical Atherosclerosis in Patients with Familial Hypercholesterolemia: Insights and Implications. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(2):656. doi:10.3390/jcm14020656.
27. Sadykova DI, Galimova LF, Slastnikova ES. Diagnostic Characteristics of Familial Hypercholesterolemia in Children. Pediatric pharmacology. 2020;17(2):124-8. (In Russ.) Садыхова Д.И., Галимова Л.Ф., Сластикова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):124-8. doi:10.15690/pf.v17i2.2098.
28. Emelyanchik EYu, Korchagin EE, Yanin VN, et al. Regional lipid centre: structure, tasks, prospects. Siberian Medical Review. 2024;(4):94-100. (In Russ.) Емельянич Е.Ю., Корчагин Е.Е., Янин В.Н. и др. Региональный липидный центр: структура, задачи, перспективы. Сибирское медицинское обозрение. 2024;(4):94-100. doi:10.20333/25000136-2024-4-94-100.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, ул. Академика Киренского, д. 2А, Красноярск, 660074, Россия; КГБУЗ Краевая клиническая больница, ул. Партизана Железняка, д. 3а, Красноярск, 660022, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Akademika Kirenskogo str., 2A, Krasnoyarsk, 660074, Russia; Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Partizan Zheleznyak St., 3a, Krasnoyarsk, 660022, Russia.

Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Хуторная М. В.¹, Синицкая А. В.¹, Хрячкова О. Н.¹, Поддубняк А. О.¹, Асанов М. А.¹, Ключева А. А.¹, Синицкий М. Ю.¹, Понасенко А. В.², Барбараш О. Л.¹

Цель. Провести оценку вовлеченности однонуклеотидных полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса в развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 560 человек, из которых 260 пациентов с установленным диагнозом стабильная ИБС и 300 условно-здоровых доноров. Выделение ДНК осуществляли из периферической крови по стандартному протоколу. Генотипирование 42 полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Сывороточные уровни исследуемых белков определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами.

Результаты. Развитие ИБС ассоциировано с полиморфными вариантами rs3093077 гена *CRP*, rs1799983 гена *NOS3* и rs5370 гена *EDN*, rs1205 гена *CRP* и rs1137100 гена *LEPR*, rs16944 гена *IL1B*. Установлено, что 2 гаплотипа rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A ($p=0,04$) и rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A ($p=0,032$) обладают выраженной взаимосвязью с предрасположенностью к развитию ИБС. Выявлено, что носители аллеля А варианта rs3093077 гена *CRP* характеризовались более высокими значениями концентрации С-реактивного белка в сыворотке.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование демонстрирует значительный вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077), эндотелиальной дисфункции (*EDN* rs5370 и *NOS3* rs1799983) и липидного обмена (*LEPR* rs1137100) в формирование предрасположенности к развитию ИБС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, полиморфные варианты, ген, воспаление, липидный обмен, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБУЗ Московский научно-практический центр наркологии города Москвы, Москва, Россия.

Хуторная М.В. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Синицкая А.В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хрячкова О.Н. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Поддубняк А.О. — лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7388-356X, Асанов М.А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0747-2495, Ключева А.А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0009-0008-8957-5041, Синицкий М.Ю. — зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Понасенко А.В. — зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Барбараш О.Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
seroav1991@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок, IL1b — интерлейкин-1b, eNOS — эндотелиальная синтаза азота, NO — оксид азота.

Рукопись получена 25.04.2025

Рецензия получена 17.06.2025

Принята к публикации 09.07.2025



Для цитирования: Хуторная М.В., Синицкая А.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Асанов М.А., Ключева А.А., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Барбараш О.Л. Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6366. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6366. EDN: HQIUPJ

Polymorphisms of genes related to inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in patients with coronary artery disease

Khutornaya M. V.¹, Sinititskaya A. V.¹, Khryachkova O. N.¹, Poddubnyak A. O.¹, Asanov M. A.¹, Klyueva A. A.¹, Sinititsky M. Yu.¹, Ponasenko A. V.², Barbarash O. L.¹

Aim. To evaluate the involvement of single-nucleotide polymorphisms of genes related to the inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in the development of coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 560 patients, including 260 with a confirmed diagnosis of stable CAD and 300 healthy donors. DNA was isolated from peripheral blood according to a standard protocol. Genotyping of 42 polymorphic variants was performed using real-time polymerase chain reaction. Serum levels of the studied proteins were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits.

Results. The development of CAD is associated with *CRP* rs3093077, *NOS3* rs1799983, *EDN* rs5370, *CRP* rs1205, *LEPR* rs1137100, and *IL1B* rs16944 polymorphic variants. Two haplotypes, rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A ($p=0,04$) and rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A ($p=0,032$), were found to be significantly associated

with a predisposition to CAD. Carriers of the A allele of *CRP* rs3093077 variant were characterized by higher serum C-reactive protein concentrations.

Conclusion. Thus, this study demonstrates a significant contribution of polymorphic variants of inflammatory response (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205, and *CRP* rs3093077), endothelial dysfunction (*EDN* rs5370 and *NOS3* rs1799983), and lipid metabolism (*LEPR* rs1137100) genes to CAD predisposition.

Keywords: stable coronary artery disease, polymorphic variants, gene, inflammation, lipid metabolism, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Moscow, Russia.

Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Sinitskaya A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Poddubnyak A. O. ORCID: 0000-0001-7388-356X, Asanov M. A. ORCID: 0000-0002-0747-2495, Klyueva A. A. ORCID: 0009-0008-8957-5041, Sinitsky M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Ponasenkov A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: cepov1991@gmail.com

Received: 25.04.2025 Revision Received: 17.06.2025 Accepted: 09.07.2025

For citation: Khutornaya M. V., Sinitskaya A. V., Khryachkova O. N., Poddubnyak A. O., Asanov M. A., Klyueva A. A., Sinitsky M. Yu., Ponasenkov A. V., Barbarash O. L. Polymorphisms of genes related to inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6366. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6366. EDN: HQUIPJ

Ключевые моменты

- Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциирован с полиморфными вариантами генов rs3093077 *CRP*, rs1799983 *NOS3*, rs5370 *EDN*, rs1137100 *LEPR*, rs16944 *IL1B*.
- Выявлено два гаплотипа, которые обладают выраженной взаимосвязью с предрасположенностью к развитию ИБС.
- Полиморфизм rs3093077 гена *CRP* ассоциирован с более высокими значениями концентрации С-реактивного белка в сыворотке пациентов с ИБС.

Key messages

- The risk of coronary artery disease (CAD) is associated with *CRP* rs3093077, *NOS3* rs1799983, *EDN* rs5370, *LEPR* rs1137100, and *IL1B* rs16944 polymorphic variants.
- Two haplotypes have been identified that are significantly associated with a predisposition to CAD.
- The *CRP* rs3093077 polymorphism is associated with higher serum C-reactive protein levels in patients with CAD.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся многофакторным заболеванием со значительным вкладом генетической составляющей — одна из ведущих патологий сердечно-сосудистого континуума во всем мире [1]. Известно, что основной патогенетической причиной развития ИБС является атеросклероз, характеризующийся хроническим воспалением, а также накоплением липидов в сосудистой стенке [2]. Наряду с традиционными факторами риска, такими как курение, диабет, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия, установлено, что вклад наследуемости в развитие ИБС составляет от 40 до 60% [3, 4]. На сегодняшний день, благодаря проведенным полногеномным ассоциативным исследованиям (Genome-Wide Association Studies — GWAS) продемонстрировано, что с ИБС связано ~396 однонуклеотидных полиморфизмов. Среди ключевых генов можно отметить такие как *APOA5*, *PCSK9*, *GUCY1A1*, *NOS3*, *ANGPTL4*, *LDL-R*, *APOC3*, *LPL* и *LPA*, участвующие в регуляции уровня липидов, воспаления, сосудистого гомеостаза и артериального давления [5].

Повышенный уровень холестерина в крови, в частности, липопротеинов низкой плотности, является одним из ключевых факторов риска ИБС. Практически 20% полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития данной патологии, расположены вблизи последовательностей генов, участвующих в регуляции липидного обмена [5]. В последнее десятилетие отдельное внимание уделяется также роли иммунитета и воспаления в патогенезе ИБС, что стало особенно актуальным после проведения исследова-

ния CANTOS, которое продемонстрировало эффективность противовоспалительной терапии канакину-мабом при лечении патологий сердечно-сосудистой системы [6]. В ряде исследований также установлены ассоциативные связи генов *IL1*, *IL6* и *IL17* с повышенным риском развития ИБС [7, 8].

Известно, что развитию атеросклероза и его осложнений предшествует эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся дисбалансом в продукции молекул монооксида азота (NO), которые вырабатываются эндотелием сосудов, результатом чего является нарушение вазодилаторной реакции и приобретение эндотелием протромботического и провоспалительного фенотипа [9]. Таким образом, современные исследования сосредоточены на поиске новых маркеров и разработке терапевтических подходов, которые будут направлены на профилактику эндотелиальной дисфункции, что позволит снизить риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, в т.ч. ИБС. Целью исследования явилась оценка вовлеченности однонуклеотидных полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса в развитие ИБС.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включено 260 пациентов с установленным диагнозом стабильная ИБС (209 мужчин и 51 женщина) и 300 условно-здоровых доноров (110 мужчин и 190 женщин). Диагноз ИБС установлен в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и ле-

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные группы наблюдения

Характеристики	Общая выборка (n=260)	
Мужчины, n (%)	209 (80,4)	
Возраст, лет, Me (Q1;Q3)	59 (54;65)	
Оперированные в возрасте старше 60 лет, n (%)	119 (45,8)	
Оперированные в возрасте ≤60 лет, n (%)	141 (54,2)	
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	22 (8,46)	
Стенокардия, n (%)	ФК I	2 (0,77)
	ФК II	105 (40,38)
	ФК III	123 (47,31)
	ФК IV	8 (3,08)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	ФК I	48
	ФК II	200
	ФК III	12
Длительность ишемической болезни сердца, Me (Q1;Q3)	3 (1;8)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	183 (70,38)	
Изолированное поражение коронарных артерий, n (%)	89 (34,23)	
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)	103 (39,62)	
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	177 (68,08)	
Хроническая ишемия головного мозга, n (%)	149 (57,31)	
ОНМК/транзиторная ишемическая атака по ишемическому типу, n (%)	20 (7,69)	
Стенозы брахиоцефальных артерий 50% и более, n (%)	67 (25,77)	
АГ, n (%)	248 (95,38)	
Длительность АГ, Me (Q1;Q3)	10 (4;20)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	26 (10,00)	
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	50 (19,23)	
Сахарный диабет 2, n (%)	39 (15,0)	
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	37 (14,23)	
Дислипидемия, n (%)	137 (52,69)	
Индекс атерогенности, Me (Q1;Q3)	4,09 (2,78;5,31)	
EuroScore, баллы	2 (1;3)	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс.

чению стабильной стенокардии, а также подтвержден клиническими, анамнестическими и инструментальными методами (коронарография, стеноз коронарных артерий >50%) исследования. В группу контроля включались участники без какой-либо сердечно-сосудистой патологии. Медиана возраста условно здоровых доноров составила 53 (21;80) года. Полная клиническая характеристика исследуемых пациентов с ИБС представлена в таблице 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (г. Кемерово) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Материалом для исследования послужила периферическая кровь, собранная из локтевой вены в пробирки, содержащие КЗЭДТА (для молекулярно-генетического анализа) и активатор свертывания (для иммуноферментного анализа).

Сывороточные уровни интерлейкина-1b (IL1b) (кат. номер BMS224-3, Thermo Scientific), CRP (кат. номер BMS288INST, Thermo Scientific), эндоте-

лиальной синтазы азота (eNOS) (кат. номер DY950-05, RnD Systems), Endothelin-1 (кат. номер DET100, RnD Systems) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами в соответствии с протоколами производителей. Детекцию результатов проводили на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США).

Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Качество и количество полученных образцов оценивали на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Для исследования отобрано 42 полиморфных варианта 24 генов кандидатов, представленных в таблице 2. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan на приборе Viia 7 (Applied Biosystems, США).

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные пред-

Таблица 2

Полиморфные варианты исследуемых генов

Ген	Полиморфизм	Белок
Воспалительный ответ		
IL1b	rs1143634	Interleukin-1 beta
	rs16944	
IL6	rs1554606	Interleukin-6
	rs1800796	
	rs2069827	
IL6R	rs2228145	Interleukin-6 receptor subunit alpha
	rs2229238	
IL8	rs4073	Interleukin-8
	rs2227306	
IL10	rs1800871	Interleukin-10
	rs1800872	
	rs1800896	
IL12B	rs3212227	Interleukin-12 subunit beta
IL12RB1	rs375947	Interleukin-12 receptor subunit beta-1
TNF	rs1799964	Tumor necrosis factor
	rs361525	
	rs1800629	
CRP	rs1205	C-reactive protein
	rs1130864	
	rs3093077	
Эндотелиальная дисфункция		
SELE	rs5361	E-selectin
	rs1805193	
SELP	rs6136	P-selectin
SELPLG	rs2228315	P-selectin glycoprotein ligand 1
EDN1	rs3087459	Endothelin-1
	rs5370	
NOS3	rs2070744	Nitric oxide synthase 3
	rs1799983	
Липидный обмен		
APOE	rs429358	Apolipoprotein E
	rs769452	
	rs7412	
APOB	rs1042031	Apolipoprotein B-100
	rs6725189	
LPA	rs10455872	Apolipoprotein(a)
LIPC	rs1800588	Hepatic triacylglycerol lipase
INS	rs689	Insulin
IGF1R	rs2229765	Insulin-like growth factor 1 receptor
LEP	rs7799039	Leptin
LEPR	rs1137101	Leptin receptor
	rs1137100	
Окислительный стресс		
CAT	rs1001179	Catalase
SOD2	rs4880	Superoxide dismutase

ставляли в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Для сравнения значений признака в двух или более группах использовали критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, соответственно. Статистический анализ результатов генотипирования осуществля-

ли посредством онлайн-программы SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Анализ межгенных взаимодействий проводили в программе MDR v.3.0.2. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 3

Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС

Локус	Модели	ОШ (95% ДИ)	p
<i>IL1B</i> rs16944	Доминантная (G/G vs A/G-A/A)	1,62 (1,14-2,30)	0,0072
	Рецессивная (G/G-A/G vs A/A)	1,27 (0,77-2,09)	0,35
	Аддитивная (A/G vs A/A vs G/G)	1,37 (1,06-1,78)	0,015
<i>CRP</i> rs1205	Доминантная (C/C vs C/T-T/T)	1,16 (0,82-1,65)	0,39
	Рецессивная (C/C-C/T vs T/T)	1,64 (1,01-2,65)	0,043
	Аддитивная (C/T vs C/C vs T/T)	1,23 (0,96-1,58)	0,096
<i>CRP</i> rs3093077	Доминантная (C/C vs A/C-A/A)	8,04 (5,29-12,23)	<0,0001
	Рецессивная (C/C-A/C vs A/A)	17,02 (2,22-130,32)	<0,0001
	Аддитивная (A/C vs C/C vs A/A)	7,20 (4,79-10,81)	<0,0001
<i>EDN</i> rs5370	Доминантная (G/G vs G/T-T/T)	1,94 (1,36-2,77)	0,0003
	Рецессивная (G/G-G/T vs T/T)	0,98 (0,43-2,22)	0,0001
	Аддитивная (G/T vs G/G vs T/T)	1,58 (1,17-2,13)	0,0025
<i>NOS3</i> rs1799983	Доминантная (G/G vs T/G-T/T)	2,23 (1,59-3,13)	<0,0001
	Рецессивная (G/G-T/G vs T/T)	3,18 (1,83-5,53)	<0,0001
	Аддитивная (T/G vs G/G vs T/T)	1,99 (1,54-2,56)	<0,0001
<i>LEPR</i> rs1137100	Доминантная (A/A vs A/G-G/G)	0,97 (0,69-1,35)	0,83
	Рецессивная (A/A-A/G vs G/G)	1,94 (1,03-3,65)	0,037
	Аддитивная (A/G vs A/A vs G/G)	1,10 (0,85-1,43)	0,47

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 4

Анализ ассоциаций гаплотипов с риском развития ИБС

	<i>IL1B</i> rs16944	<i>CRP</i> rs1205	<i>CRP</i> rs3093077	<i>EDN</i> rs5370	<i>NOS3</i> rs1799983	<i>LEPR</i> rs1137100	ОШ (95% ДИ)	p
1	A	T	C	G	G	A	2,84 (1,05-7,67)	0,04
2	A	T	C	G	T	A	4,61 (1,14-18,62)	0,032

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Результаты

Для всех полиморфных вариантов генов, включенных в исследование, распределение частот генотипов не имело отклонений от равновесия Харди-Вайнберга. Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов с предрасположенностью к развитию ИБС получены только для шести аллельных вариантов, представленных в таблице 3. Установлено, что носительство редкого аллеля как в гомозиготном, так и в гетерозиготном варианте генотипа по полиморфным вариантам rs3093077-A гена *CRP*, rs1799983-T гена *NOS3* и rs5370-T гена *EDN* ассоциировано с развитием ИБС. Также определено, что гомозиготные генотипы T/T rs1205 гена *CRP* ($p=0,043$) и G/G rs1137100 гена *LEPR* ($p=0,037$) статистически значимо ассоциированы с развитием ИБС по рецессивной модели наследования, а генотипы A/G и A/A rs16944 гена *IL1B* по доминантной модели наследования.

При анализе гаплотипов исследуемых генов установлено, что 2 гаплотипа rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A ($p=0,04$) и rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A

($p=0,032$) показали выраженную взаимосвязь с предрасположенностью к развитию ИБС (табл. 4).

С использованием программы MDR 3.0.2 установлено 3 наиболее значимые модели межгенных взаимодействий (одна двухлокусная, одна четырехлокусная и одна шестилокусная) (табл. 5). На рисунке 1 представлен граф межгенных взаимодействий, визуализирующий их характер. Показано, что наибольший вклад в развитие ИБС вносят полиморфные варианты rs3093077 гена *CRP* (14,94%) и rs1799983 гена *NOS3* (4,05%). Для следующих пар полиморфных вариантов генов характерен выраженный антагонистический эффект (линии синего цвета): rs1799983 (*NOS3*) — rs16944 (*IL1B*) (-2,35% энтропии); rs1799983 (*NOS3*) — rs3093077 (*CRP*) (-1,52% энтропии); rs1799983 (*NOS3*) — rs5370 (*EDN*) (-2,35% энтропии); rs5370 (*EDN*) — rs16944 (*IL1B*) (-1,50% энтропии); rs5370 (*EDN*) — rs3093077 (*CRP*) (-2,45% энтропии). Для полиморфизмов rs1205 гена *CRP* и rs1137100 гена *LEPR* (0,74% энтропии) показан умеренно выраженный синергический эффект (линии оранжевого цвета).

Следующим этапом исследования стало изучение взаимосвязи сывороточных уровней белков IL1b, CRP,

Таблица 5

Модели межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов исследуемых генов

Модель	Bal. Acc. Tr.	Bal. Acc. Test.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
CRP rs3093077 — NOS3 rs1799983	0,73	0,73	0,65	0,82	10/10	0,76
IL1B rs16944 — CRP rs3093077 — EDN rs5370 — NOS3 rs1799983	0,76	0,73	0,70	0,81	10/10	0,76
IL1B rs16944 — CRP rs1205 — CRP rs3093077 — EDN rs5370 — NOS3 rs1799983 — LEPR rs1137100	0,84	0,69	0,82	0,85	10/10	0,83

Сокращения: Cons. — повторяемость результата, Pre. — точность модели, Se. — чувствительность, Sp. — специфичность, Bal. Acc. Test. — тестируемая сбалансированная точность, Bal. Acc. Tr. — тренировочная сбалансированная точность.

Таблица 6

Сывороточные уровни исследуемых белков в зависимости от генотипов

Белок	Полиморфный вариант/генотипы			p
IL1B rs16944				
IL1b, пг/мл	G/G	A/G	A/A	0,927
	2,03 (1,96-2,24)	2,07 (1,95-2,26)	2,00 (1,88-2,23)	
CRP rs1205				
CRP, пг/мл	C/C	C/T	T/T	0,946
	13,40 (5,20-19,90)	8,84 (5,76-23,40)	9,47 (4,00-37,05)	
CRP rs3093077				
CRP, пг/мл	C/C	A/C	A/A	0,015
	7,10 (3,48-15,38)	17,70 (9,47-29,10)	11,65 (2,69-15,95)	
NOS3 rs1799983				
eNOS, пг/мл	T/T	T/G	G/G	0,435
	123,50 (70,49-179,40)	107,70 (60,53-144,60)	103,90 (53,74-150,80)	
Эндотелин-1, пг/мл	G/G	G/T	T/T	0,288
	1,63 (1,34-2,21)	1,62 (1,32-2,07)	1,27 (1,16-1,77)	

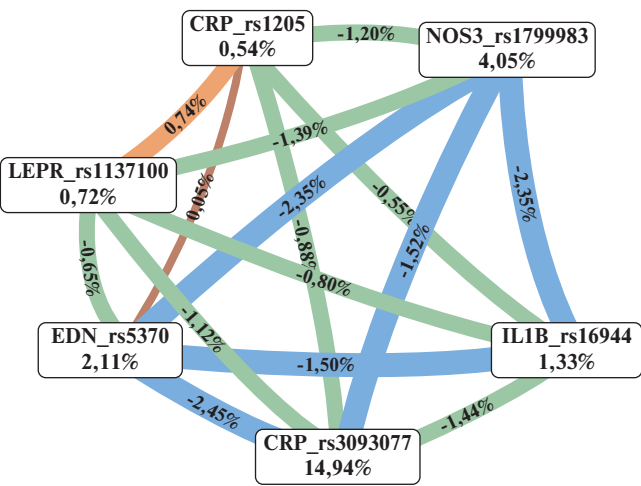


Рис. 1. Граф межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов IL1B, CRP, EDN, NOS3 и LEPR.

Примечание: характер взаимодействия при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, оранжевый — умеренный синергизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

eNOS и эндотелина-1 с полиморфными вариантами генов IL1B, CRP, EDN и NOS3. Сравнительный анализ позволил установить единственную ассоциа-

цию для полиморфного варианта rs3093077 гена CRP. Выявлено, что носители аллеля А варианта rs3093077 гена CRP характеризовались более высокими значениями концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке (табл. 6).

Обсуждение

Риск развития ИБС зависит от комплекса взаимодействующих традиционных факторов риска и генетической составляющей. Проведенные на сегодняшний день генетические исследования демонстрируют вовлеченность в патогенез ИБС генов, регулирующих липидный и углеводные обмены, функцию эндотелия (поддержание сосудистого гомеостаза), участвующих в поддержании системы коагуляции и иммунной системы [10]. Воспаление играет важную роль на каждом этапе прогрессирования ИБС, начиная от эндотелиальной дисфункции и заканчивая развитием острых коронарных событий, и является одним из ключевых факторов патогенеза данного заболевания [11]. Согласно литературе, показана взаимосвязь сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов, а также ассоциации некоторых однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, ответственных за воспалительный ответ, с риском развития ИБС, однако имеющиеся данные носят противоречивый ха-

рактер [12]. В нашем исследовании выявлено три полиморфных варианта, увеличивающих риск развития ИБС в среднем в два раза: *IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077. *IL1b* — провоспалительный цитокин, регулирующий множество физиологических сигналов, которые являются ключевыми составляющими воспалительных реакций [13]. Продemonстрировано, что *IL1b* занимает одно из ключевых мест в атерогенезе и прогрессировании ИБС [14]. Ген *IL1B*, кодирующий белок *IL1b*, располагается в регионе 2q14.1. Наиболее изучаемыми полиморфными вариантами данного региона являются варианты rs16944 и rs1143634, влияющие на экспрессию мРНК и белка [15]. В нашем исследовании проанализированы оба аллельных варианта, однако только для полиморфизма rs16944 получены статистически значимые ассоциации с риском ИБС. Данные литературы демонстрируют наличие ассоциаций варианта rs16944 с такими заболеваниями, как рак легких, ревматоидный артрит, инфаркт миокарда и ИБС [16]. Кроме провоспалительных цитокинов, также отмечена роль острофазного СРБ, вырабатываемого гепатоцитами и эндотелиальными клетками под воздействием интерлейкина-6, *IL1b* и фактора некроза опухоли, в патогенезе сердечно-сосудистых катастроф, в т.ч. и ИБС [17]. В исследованиях отмечается, что повышение уровня СРБ в сыворотке крови может быть ассоциировано с определенной комбинацией генотипов полиморфных вариантов гена *CRP* [18]. Стоит отметить, что в нашем исследовании уровни сывороточного СРБ были связаны с генотипами полиморфного варианта rs3093077 гена *CRP*, однако для полиморфизма rs1205 этого же гена подобной закономерности получено не было.

Нарушение баланса между выделяемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, в первую очередь за счет нарушения метаболизма NO и снижения его биодоступности, может быть причиной дисфункции эндотелия [19]. Установлено, что аллельные варианты гена, кодирующего eNOS, ассоциированы с развитием ИБС и ее клиническими проявлениями, однако данные исследователей противоречивы [20]. Так, для полиморфных вариантов rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* не установлено ассоциаций со стабильной стенокардией, а также с острым коронарным синдромом [21, 22]. Полиморфный вариант rs1799983 гена *NOS3* располагается в 7 экзоне и приводит к замене в 894 позиции гуанина на тимин. Исследования демонстрируют, что наличие аллеля Т связано со снижением уровня экспрессии гена *NOS3*, что, в свою очередь, приводит к снижению его вазопротекторного действия и повреждению эндотелия [20]. Нами также выявлен рискованный эффект аллеля Т в отношении развития ИБС, однако не было установлено ассоциаций между сывороточными уровнями eNOS и носительством рискованных генотипов полиморфизма rs1799983 гена *NOS3*.

В противоположность NO, эндотелин-1 является одним из важнейших вазоконстрикторов. Его функция также заключается в поддержании сосудистого гомеостаза, а повышенная экспрессия данного белка может быть ассоциирована с нарушением гомеостатического баланса, что впоследствии способно приводить к неблагоприятным патологическим событиям [23]. Литературные данные демонстрируют, что полиморфные варианты гена *EDN*, кодирующего эндотелин-1, ассоциированы с развитием ИБС в различных популяциях [24–26]. Нами выявлен аллель Т, рискованный эффект которого реализован через гомозиготный генотип Т/Т, увеличивающий риск развития ИБС в 2 раза.

Помимо воспаления и эндотелиальной дисфункции, еще одним не менее важным звеном патогенеза ИБС является нарушение липидного обмена, характеризующееся отложением холестерина и атерогенных липопротеинов в сосудистой стенке [27]. Исследования последних лет показали, что уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности напрямую коррелируют с тяжестью ИБС [28]. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ четырех генов, вовлеченных в липидный обмен (*APOE*, *APOB*, *LPA* и *LIPC*), а также генов, которые также могут быть связаны с метаболизмом липидов (*INS*, *LEP* и *LEPR*), и выявили только одну ассоциацию с риском развития ИБС для полиморфного варианта rs1137100 гена *LEPR*, кодирующего рецептор лептина. Лептин — плейотропный гормон, секретируемый адипоцитами и участвующий во многих биологических процессах, таких как воспаление, иммунный ответ, ангиогенез, поддержание сосудистого гомеостаза [29]. Увеличение уровня лептина в сыворотке крови (гиперлептинемия) ассоциировано с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, гипертонией и ИБС [29, 30]. Реализация биологического эффекта лептина происходит при связывании последнего с его специфическими рецепторами, которые распространены в центральной нервной системе и периферических органах и тканях [31]. Ген *LEPR* располагается в регионе 1p31.3 и состоит из 20 экзонов и 19 интронов [32]. Полиморфизм rs1137100 гена *LEPR* способен влиять на функциональную активность рецептора лептина, изменяя его связывающую способность и передачу сигнала.

Ограничения исследования. Несмотря на проведение исследования в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, в проведенном исследовании имеется ряд ограничений: одноцентровость и ограниченность выборки, отсутствие средних популяционных значений для сывороточного содержания исследуемых маркеров, отсутствие на данном этапе исследования данных обследования лиц из группы контроля.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует значительный вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077), эндотелиальной дисфункции (*EDN* rs5370 и *NOS3* rs1799983) и липидного обмена

(*LEPR* rs1137100) в формирование предрасположенности к развитию ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Song Y, Li S, He C. PPAR γ Gene polymorphisms, metabolic disorders, and coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:808929. doi:10.3389/fcvm.2022.808929.
- Sakkers TR, Mokry M, Civelek M, et al. Sex differences in the genetic and molecular mechanisms of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2023;384:117279. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117279.
- Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, et al. Integrated Polygenic Tool Substantially Enhances Coronary Artery Disease Prediction. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(4):e000085. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003304.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):443-53. doi:10.1056/NEJMoa072366.
- Wang H, Liu Z, Shao J, et al. Pathogenesis of premature coronary artery disease: Focus on risk factors and genetic variants. *Genes & Diseases*. 2020;9(2):370-80. doi:10.1016/j.gendis.2020.11003.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Ghaznavi H, Soltanpour MS. Association study between rs2275913 genetic polymorphism and serum levels of IL-17A with risk of coronary artery disease. *Molecular biology research communications*. 2020;9(1):35-40. doi:10.22099/mbrc.2020.35442.1463.
- Yao H, Pang Y, Chen Y, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphism and severity of coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023;16:3599-608. doi:10.2147/DMSO.S427873.
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.
- Malinowski D, Bochniak O, Luterek-Puszyńska K, et al. Genetic Risk Factors Related to Coronary Artery Disease and Role of Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphisms. *Genes*. 2023;14(7):1425. doi:10.3390/genes14071425.
- Rafaqat S, Azam A, Hafeez R, et al. Role of interleukins in the pathogenesis of coronary heart disease: A literature review. *World J Cardiol*. 2025;17(3):103947. doi:10.4330/wjcv.17.3.103947.
- Girra N, Lahidheb D, Lamine O, et al. The Association of IL-6, TNF α and CRP Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in a Tunisian Population: A Case-Control study. *Biochem Genet*. 2021;59(3):751-66. doi:10.1007/s10528-021-10035-0.
- Fang Y, Xie H, Lin Z. Association between IL-1P +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk. A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(20):11645. doi:10.1097/md.00000000000011645.
- Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007. EDN: LCCDHZ.
- Yang B, Zhao H, Bin X, et al. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and vitro. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):13806-13. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
- Mooney RE, Linden GJ, Winning L, et al. Association of TGFB1 rs1800469 and BCMO1 rs6564851 with coronary heart disease and IL1B rs16944 with all-cause mortality in men from the Northern Ireland PRIME study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273333. doi:10.1371/journal.pone.0273333.
- Luo S, Zhang J, Li B, et al. Predictive value of baseline C-reactive protein level in patients with stable coronary artery disease: a meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(35):e30285. doi:10.1097/MD.00000000000030331.
- Amezcuca-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine. *Biomedicines*. 2023;11(9):2444. doi:10.3390/biomedicines11092444.
- Bogdanov LA, Koshelev VA, Mukhamadiyarov RA, et al. Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S):191-207. (In Russ.) Богданов Л. А., Кошелев В. А., Мухамедияров Р. А. и др. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S):191-207. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.
- Severino P, D'Amato A, Prosperi S, et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(9):116. doi:10.3390/jcdd8090116.
- Pawlik A, Błaszczyk H, Rać M, et al. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *J Vasc Res*. 2020;57(3):136-42. doi:10.1159/000506160.
- Vargas-Alarcon G, Vallejo M, Posadas-Romero C, et al. The -974C>A (rs3087459) gene polymorphism in the endothelin gene (EDN1) is associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients. *Gene*. 2014;542(2):258-62. doi:10.1016/j.gene.2013.09.003.
- Gupta A. An Overview of Gene Variants of Endothelin-1: A Critical Regulator of Endothelial Dysfunction. In: Abukabda A, Fonner C. eds. *Endothelial Dysfunction — A Novel Paradigm*. 2023. ISBN: 978-1-80356-627-6.
- Iwanicki T, Iwanicka J, Jarosz A, et al. Association between rs5370 and rs9349379 polymorphisms and coronary artery disease in Polish population. *Pomeranian Journal of Life Sciences*. 2022;68(4):67-72. doi:10.21164/pomjlfesci.846.
- Nawaz SK, Yousaf M, Rani A, et al. Endothelin 1 gene variant rs5370 and risk of coronary artery disease in the local population of Pakistan, a case-control study. *Pure and Applied Biology (PAB)*. 2021;10(4):1427-35. doi:10.19045/bspab.2021.100148.
- Tu G, Fang Z, Zhao Y, et al. Association of +1381/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population. *Med Sci Monit*. 2020;26:e921542. doi:10.12659/MSM.921542.
- Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):259. doi:10.3390/biomedicines10020259.
- Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):45. doi:10.1186/s12933-020-01015-6.
- Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
- Chen MC, Wang JH, Lee CJ, et al. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2018;14:1855-62. doi:10.2147/TCRM.S172231.
- Gorbatovskaya EE, Belik EV, Dyleva YuA, et al. LEPR isoform expression changes in local fat depots in coronary atherosclerosis and acquired heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5826. (In Russ.) Горбатовская Е. Е., Белик Е. В., Дылева Ю. А. и др. Изменение экспрессии изоформ LEPR в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5826. doi:10.15829/1560-4071-2024-5826. EDN: RUVAOW.
- Veerabathiran R, P A, Bk I, et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus—a meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2023;55(2):2302520. doi:10.1080/07853890.2024.2302520.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, 650002, Россия; ГБУЗ Московский научно-практический центр наркологии города Москвы, ул. Чистова, д. 3, корп. 1, Москва, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician L. S. Barbarash boulevard, building 6, Kemerovo, 650002, Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Chistova St., 3, building 1, Moscow, Russia.

Изучение влияния полиморфизма генов на изменения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией

Халикова Л. Ф.¹, Садулаева И. А.¹, Ющук Е. Н.¹, Трофименко О. С.¹, Литинская О. А.², Щельцына Н. В.²

Цель. Изучение взаимосвязи между полиморфизмами определённых генов и степенью артериальной жёсткости в исследуемых группах для оценки влияния полиморфизмов данных генов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 77 пациентов, средний возраст которых составил 52,9±11,3 года. Пациентам проводились клинические, инструментальные исследования, в т.ч. объёмная сфигмоплетизмография для оценки сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI), исследование биохимического анализа крови, определение полиморфизма генов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости наличия артериальной гипертензии (АГ). Затем каждая группа была разделена на три подгруппы по уровню CAVI: CAVI <8, CAVI 8,0-8,9, CAVI >9.

Результаты. В группе с АГ частота встречаемости генотипов Т/С и Т/Т полиморфизма C521Т гена AGT была выше во всех трех подгруппах, по сравнению с группой контроля. Генотип Т/С полиморфизма гена GNB3 C825T чаще встречался в группе с АГ в подгруппах с CAVI <8 и CAVI >9, а генотип Т/Т — в группе контроля с CAVI 8,0-8,9. В подгруппе с CAVI 8,0-8,9 аллель С/С полиморфизма гена NOS3 T786C статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе, а аллель Т/С преобладала в контрольной группе с CAVI <8. В группе контроля с CAVI <8 и CAVI 8,0-8,9 чаще встречался генотип Т/Т полиморфизма гена NOS3 G894T, а аллель Т/Г встречалась чаще в группе с АГ с CAVI 8,0-8,9.

Заключение. Полиморфизм C521Т гена AGT может служить маркером раннего поражения сосудов у пациентов с подтвержденным диагнозом АГ. Гомозиготный полиморфизм С/С гена AGT T704C, по всей видимости, чаще приводит к повышению АГ. Изучение генетических полиморфизмов открывает новые горизонты для переосмысления и механизмов возникновения и развития АГ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, полиморфизмы генов, CAVI.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Халикова Л. Ф.* — ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3040-4706, Садулаева И. А. — к.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9278-2008, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0065-5624, Трофименко О. С. — к.м.н., доцент, зав. учебной частью кафедры клинической функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5648-672X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лаборатории, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Щельцына Н. В. — к.б.н., врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0009-0002-0558-0983.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lelush.18@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CAVI — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

Рукопись получена 10.04.2025

Рецензия получена 28.04.2025

Принята к публикации 13.06.2025



Для цитирования: Халикова Л. Ф., Садулаева И. А., Ющук Е. Н., Трофименко О. С., Литинская О. А., Щельцына Н. В. Изучение влияния полиморфизма генов на изменения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6339. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6339. EDN: CIITVH

Impact of gene polymorphisms on vascular changes in hypertensive patients

Khalikova L. F.¹, Sadulaeva I. A.¹, Yushchuk E. N.¹, Trofimenko O. S.¹, Litinskaya O. A.², Shcheltsyina N. V.²

Aim. To study the relationship between specific gene polymorphisms and arterial stiffness to assess the impact of these gene polymorphisms on the risk of cardiovascular diseases.

Material and methods. Seventy-seven patients, with an average age of 52,9±11,3 years, were examined. Patients underwent clinical and paraclinical examinations, including volume sphygmoplethysmography to assess the cardio-ankle vascular index (CAVI), biochemical blood tests, and gene polymorphism determination. Patients were divided into two groups based on hypertension (HTN) presence. Each group was then divided into three subgroups based on CAVI level as follows: CAVI <8, CAVI 8,0-8,9, and CAVI >9.

Results. In the HTN group, the frequency of T/C and T/T genotypes of the AGT C521T polymorphism was higher in all three subgroups compared to the control one. The T/C genotype of the GNB3 C825T polymorphism was more common in the HTN group in the subgroups with CAVI <8 and CAVI >9, while the T/T genotype was more common in the control group with CAVI of 8,0-8,9. In the subgroup with CAVI of 8,0-8,9, the C/C allele of the NOS3 T786C polymorphism was significantly more common in the control group, while the T/C allele was predominant in the control group with CAVI <8. In the control group with a CAVI <8 and a CAVI of 8,0-8,9, the T/T genotype of the NOS3 G894T polymorphism was

more common, while the T/G allele was more common in the hypertensive group with a CAVI of 8,0-8,9.

Conclusion. The AGT C521T polymorphism can serve as a marker of early vascular damage in patients with confirmed HTN. The homozygous C/C genotype of the AGT T704C polymorphism more likely leads to HTN. The study of genetic polymorphisms pushes the boundaries for rethinking the onset and development of HTN and cardiovascular diseases.

Keywords: hypertension, arterial stiffness, gene polymorphisms, CAVI.

Relationships and Activities: none.

¹Russian University of Medicine, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Khalikova L. F.* ORCID: 0000-0002-3040-4706, Sadulaeva I. A. ORCID: 0000-0002-9278-2008, Yushchuk E. N. ORCID: 0000-0003-0065-5624, Trofimenko O. S. ORCID: 0000-0002-5648-672X, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Shcheltsyina N. V. ORCID: 0009-0002-0558-0983.

*Corresponding author:
lelush.18@mail.ru

For citation: Khalikova L. F., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Litinskaya O. A., Shcheltsyina N. V. Impact of gene polymorphisms on vascular changes in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6339. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6339. EDN: CIITVH

Received: 10.04.2025 **Revision Received:** 28.04.2025 **Accepted:** 13.06.2025

Ключевые моменты

- Изучение взаимосвязи между полиморфизмом генов и степенью артериальной жёсткости у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) может помочь при оценке их влияния на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Полиморфизм C521T в гене *AGT* может служить маркером раннего поражения сосудов у пациентов с подтвержденным диагнозом АГ.
- Изучение генетических полиморфизмов открывает новые горизонты для более глубокого понимания механизмов возникновения и развития АГ и сердечно-сосудистых заболеваний, что, в свою очередь, позволит снизить риск возникновения этих заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

Key messages

- Studying the relationship between gene polymorphisms and the degree of arterial stiffness in hypertensive patients can help assessing their impact on the risk of cardiovascular disease.
- The *AGT* C521T polymorphism can serve as a marker of early vascular damage in patients with a confirmed diagnosis of hypertension.
- Studying genetic polymorphisms pushes the boundaries for a deeper understanding of the mechanisms underlying the onset and development of hypertension and cardiovascular disease, which, in turn, will reduce their risk and improve patients' quality of life.

С 1990 по 2019гг количество людей с артериальной гипертензией (АГ) увеличилось с 650 млн до 1,28 млрд человек, из которых две трети живут в странах с низким и средним уровнем дохода. Среди взрослого населения распространенность АГ составляет 34% у мужчин и 32% у женщин. Повышение артериального давления (АД) приводит к смерти у 8,5 млн человек в результате ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, других сосудистых заболеваний, а также болезней почек во всем мире [1]. У мужчин в возрасте младше 50 лет АГ встречается чаще, а у женщин распространенность АГ увеличивается с возрастом (старше 65 лет) [2, 3].

Таким образом, АГ является одной из наиболее актуальных проблем в современном мире. Повышение АД представляет собой один из ключевых факторов риска, который может быть скорректирован и влияет на состояние периферических сосудов.

Помимо пола и возраста, к немодифицируемым факторам риска относится отягощенный семейный анамнез. Связь между наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), поражением сосудов и генетическими особенностями является сложной и варьирует от 40 до 60% в зависимости от популяции [4]. В литературных данных появляются все новые подтверждения перекрестной вовлеченности генов-кандидатов, ассоциированных с АГ, в процесс поражения сосудов [5].

Цель нашей работы — изучить взаимосвязь между полиморфизмом определенных генов и степенью ар-

териальной жёсткости в исследуемых группах. Это позволит понять, как полиморфизм этих генов влияет на риск развития ССЗ.

Материал и методы

Было обследовано 77 пациентов от 30 до 70 лет ($52,9 \pm 11,3$ года). Среди обследованных пациентов: 33 (43%) мужчины и 44 (57%) женщины. Всем пациентам была проведена тщательная оценка анамнеза, а также осуществлены измерения роста, массы тела и объёма талии. Кроме того, был проведён клинический осмотр, в ходе которого был рассчитан индекс массы тела (ИМТ).

Помимо этого, были проведены лабораторные исследования, включающие в себя биохимический анализ крови, а также однократный забор крови для выявления генетических полиморфизмов. Диагноз гипертонической болезни был верифицирован в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества от 2020г.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. От всех участников было получено информированное согласие.

Критериями исключения были отказ пациента от исследования, наличие острого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма в виде мерцательной аритмии, сахарного диабета 1 типа, тяжёлых нарушений функции почек, выраженной патологии печени и наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель		Группа контроля, n=23	Группа с АГ, n=54	p
Мужчины, n (%)		6 (26%)	27 (50%)	0,29
Женщины, n (%)		17 (74%)	27 (50%)	0,11
Возраст, годы		47 (39-52)	60 (48-64)	0,00*
ИМТ, кг/м ²		22 (21-26)	30 (25-33)	0,00*
ОТ, см		79,7±11,44	100±17,35	0,00*
Курение, n (%)	Нет	17 (74%)	26 (48%)	0,09
	Курит	3 (13%)	12 (22%)	0,73
	Бросил	3 (13%)	16 (30%)	0,54
САД, мм рт.ст.		120 (110-121)	139 (127-150)	0,00*
ДАД, мм рт.ст.		77 (72-80)	88 (80-95)	0,00*
ЧСС, уд./мин		68,8±10,94	69±11,43	0,85
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)		19 (83%)	46 (85%)	0,83
Дислипидемия, n (%)		12 (52%)	41 (75%)	0,13

Примечание: * — статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Чтобы оценить состояние сосудов и их способность к растяжению, всем участникам исследования провели объёмную сфигмоплетизмографию с использованием прибора VaSera VS-1500, разработанного компанией Fucuda Denshi (Япония). Этот аппарат позволяет измерять АД с помощью осциллометрического метода, который хорошо коррелирует с доплеровской методикой. С помощью прибора были получены плетизмограммы на четырёх конечностях с использованием манжет. Также были проведены электрокардиография и фонокардиография, а также определён сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI).

Для генетического анализа использовалась геномная ДНК, выделенная из венозной крови пациентов и здоровых добровольцев. Определение аллелей изучаемых полиморфизмов проводилось методом ПЦР в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ "Statistica 10". В случае нормального распределения величин рассчитывались средние значения (m) и их стандартные отклонения (SD). Если же распределение отличалось от нормального, то использовались медиана (Me) и процентиля для 25 и 75% процентиля. Для качественных данных рассчитывались частоты (%).

В независимых выборках при нормальном распределении признаков в группах достоверность оценивалась по t -критерию Стьюдента. Для зависимых выборок применялись критерии Манна-Уитни (U) и Вилкоксона (W). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На основе информации, полученной из анамнеза, все участники исследования были разделены на

две группы: контрольную группу — 23 человека и основную группу с АГ — 44 человека. При статистической обработке данных были выявлены значимые различия между группами пациентов по таким параметрам, как возраст, ИМТ, окружность талии, показатели систолического и диастолического АД, и не имели статистически значимых различий по таким параметрам, как пол, количество курильщиков, частоте сердечных сокращений, отягощённому семейному анамнезу и показателей биохимического анализа крови (табл. 1).

Мы также проанализировали полиморфизм исследуемых генов и выяснили, что в группе пациентов с АГ встречаемость полиморфных генов *AGT* C521T, *GNB3* C825T и *NOS3* G894T, которые указывают на предрасположенность к АГ и ССЗ у пациентов основной группы, была выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Чтобы лучше понять, как полиморфизм генов влияет на повышение жесткости сосудистой стенки, пациентов каждой группы разделили на три подгруппы в зависимости от значения показателя CAVI. Этот показатель демонстрирует общую жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий. Теоретически он не зависит от АД.

В первой подгруппе были пациенты с уровнем CAVI < 8 и отсутствием поражения эластичности сосудов, во второй подгруппе CAVI имел пограничные значения и был равен 8,0-8,9, в третьей подгруппе было значение CAVI > 9 , что говорило о наличии повышенной жесткости артерий у этих пациентов. Эти подгруппы не продемонстрировали статистически значимых различий по половому признаку, возрасту, ИМТ, объёму талии, наличию или отсутствию опыта курения в прошлом, а также по показателям систолического

Таблица 2

Характеристика частот встречаемости полиморфных генов
у пациентов в зависимости от наличия АГ

Ген	Генотип	Группа контроля, n=23	Группа с АГ, n=54	p
AGT T704C	C/C	5 (22%)	15 (28%)	0,79
	T/C	16 (70%)	26 (48%)	0,16
	T/T	2 (8%)	13 (24%)	0,11
AGT C521T	C/C	19 (83%)	32 (59%)	0,76
	T/C	4 (17%)	20 (37%)	0,44
	T/T	0 (0%)	2 (4%)	0,17
GNB3 C825T	C/C	15 (65%)	30 (55%)	0,52
	T/C	6 (26%)	21 (39%)	0,56
	T/T	2 (9%)	3 (6%)	0,46
NOS3 T786C	C/C	4 (17%)	9 (17%)	1,00
	T/C	13 (57%)	25 (46%)	0,52
	T/T	6 (26%)	20 (37%)	0,62
NOS3 G894T	G/G	13 (57%)	30 (56%)	0,95
	G/T	7 (30%)	21 (39%)	0,67
	T/T	3 (13%)	3 (5%)	0,33

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

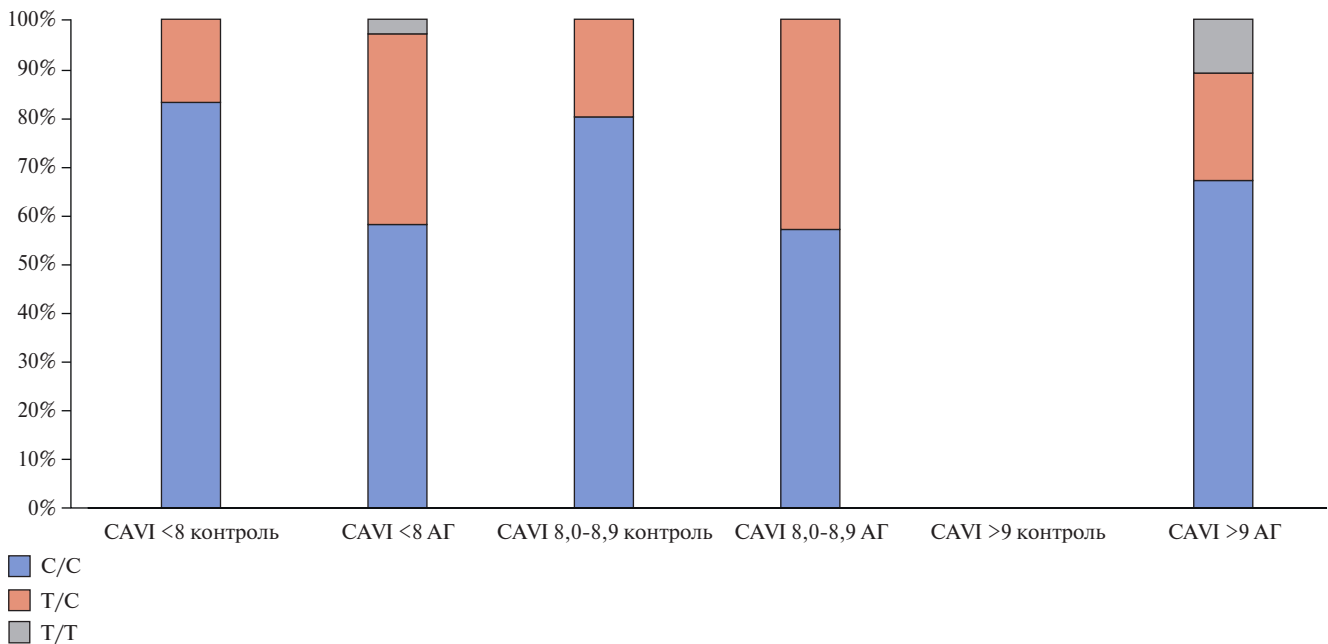


Рис. 1. Встречаемость полиморфизма гена AGT C521T у пациентов в зависимости от уровня CAVI (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, CAVI — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

и диастолического АД, частоты сердечных сокращений и биохимическим параметрам крови.

В ходе исследования мы оценили частоту встречаемости полиморфизма C521T в гене *AGT*. Этот полиморфизм характеризуется заменой цитозина (C) на тимин (T) в позиции 521 в ДНК гена. Наличие аллеля T значительно увеличивает риск развития АГ и ИБС.

В основной группе было обнаружено увеличение количества патологических генотипов T/C и T/T во всех трёх подгруппах.

В подгруппе с CAVI >9 у пациентов с АГ было выявлено более частое присутствие генотипа T/T по сравнению с подгруппой с CAVI <8. Это может свидетельствовать о том, что данный полиморфизм имеет значение в развитии повышенной жёсткости артерий (рис. 1).

Полиморфизм гена *AGT* T704C — это изменение на участке гена *AGT*, который кодирует белок, происходит точечная мутация, в результате которой тимин (T) в позиции 704 заменяется на цитозин (C). Это приводит к замене аминокислоты метионина на триптофан.

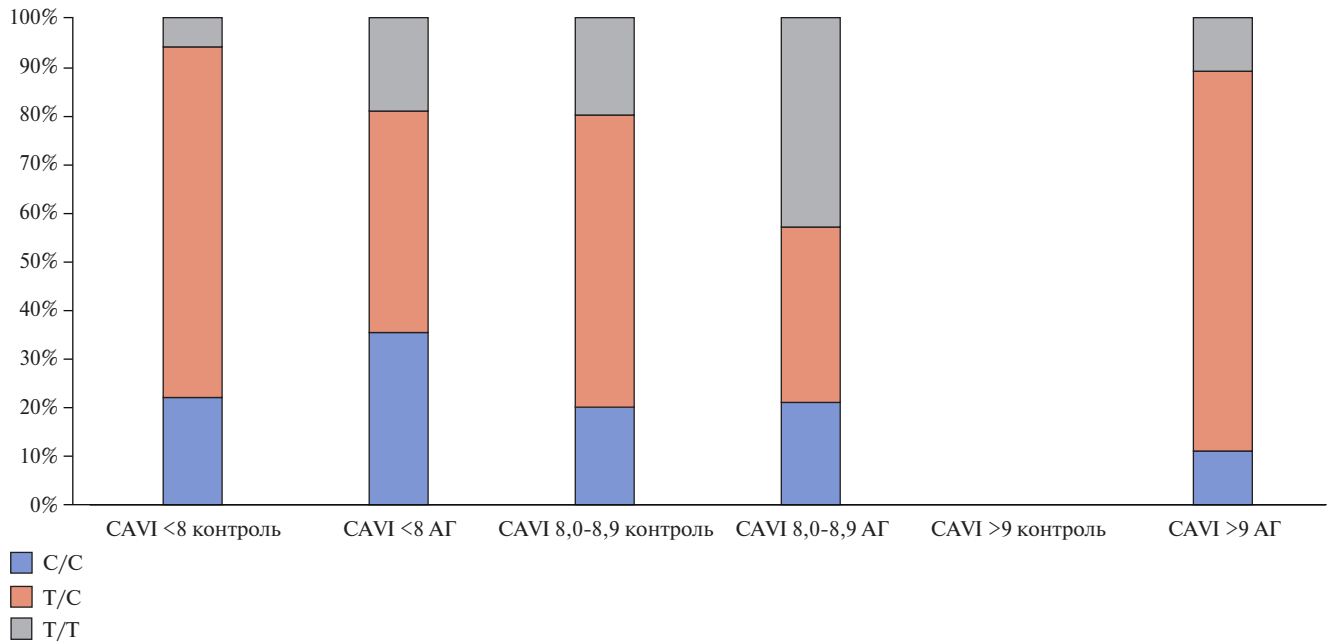


Рис. 2. Встречаемость полиморфизма гена AGT T704C у пациентов в зависимости от уровня CAVI (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, CAVI — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

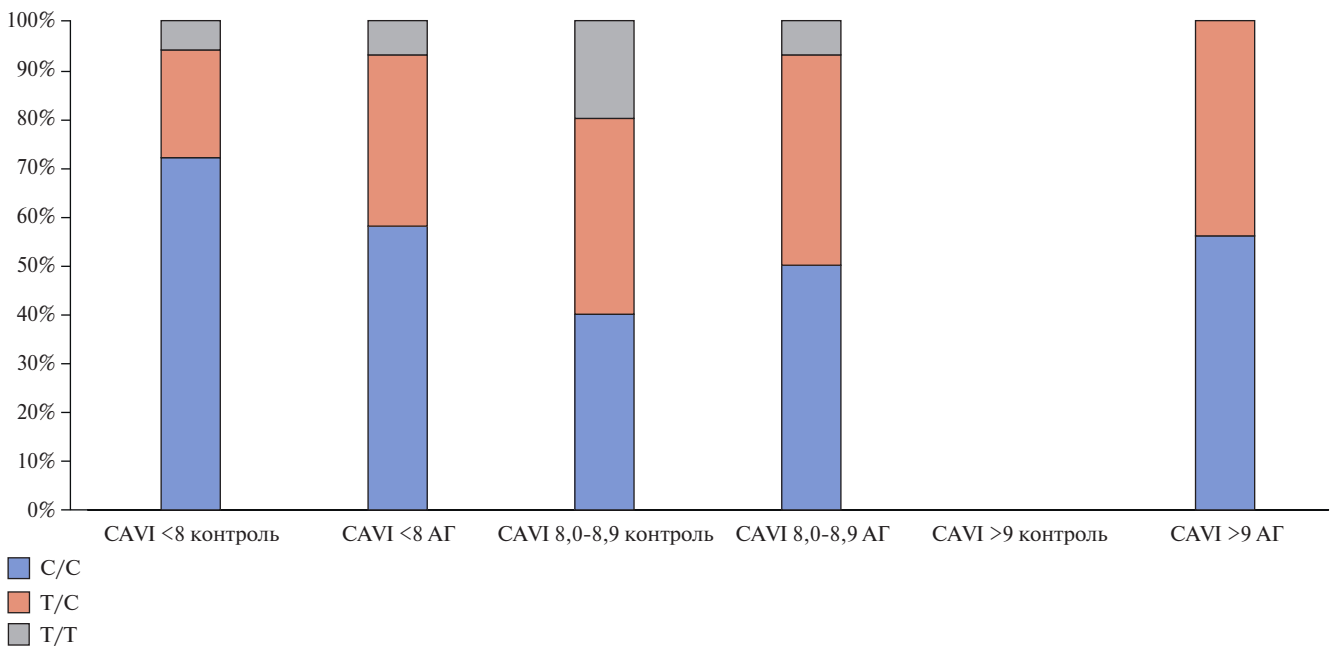


Рис. 3. Встречаемость полиморфизма гена GNB3 C825T у пациентов в зависимости от уровня CAVI (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, CAVI — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

В подгруппах с CAVI <8 и CAVI 8,0-8,9 наблюдается полиморфизм T/C, который содержит патологическую С-аллель, чаще встречался в контрольной группе. Однако полиморфизм C/C чаще наблюдался в группе с АГ. Это может указывать на то, что гомозиготы по С-аллелю чаще приводят к повышению АД, в отличие от гетерозиготного генотипа T/C.

В подгруппе с CAVI >9 патологические полиморфизмы T/C и C/C достоверно чаще наблюдались в основной группе с АГ. Это может свидетельствовать о значительной роли С-аллеля в повышении сосудистой жесткости у этой категории пациентов (рис. 2).

В процессе изучения распространенности полиморфизма гена GNB3 C825T, при котором происходит замена нуклеотида цитозина на тимин в позиции

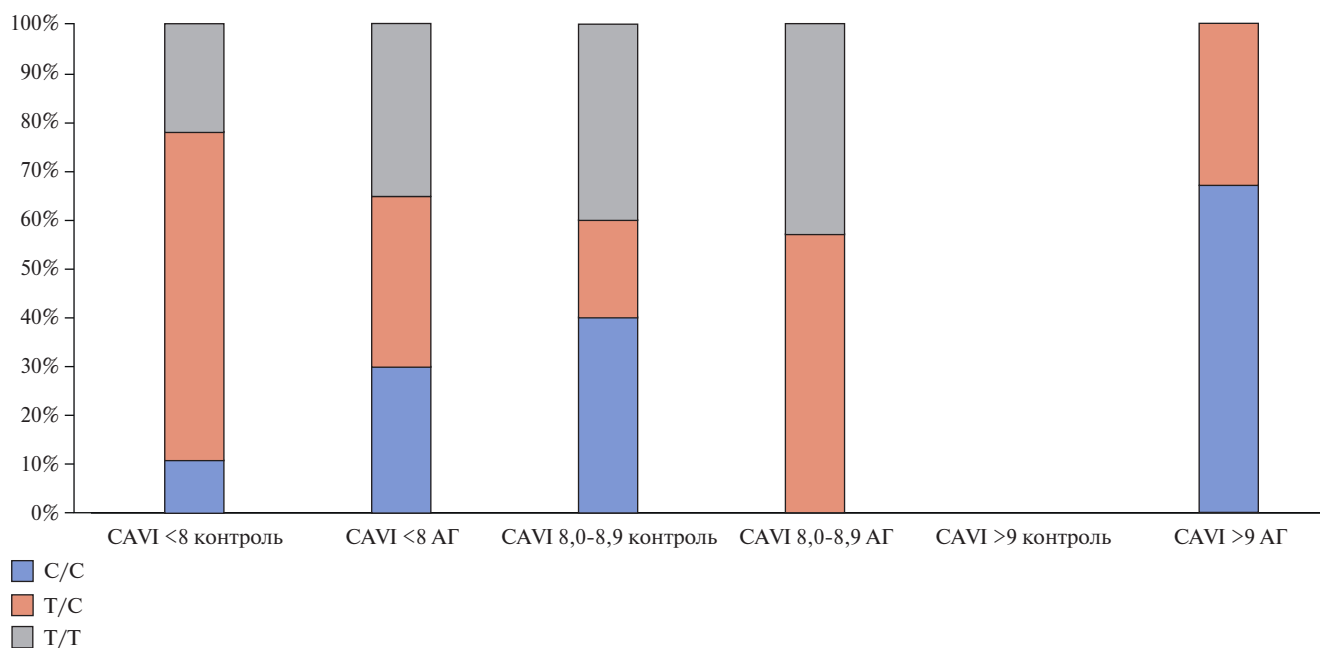


Рис. 4. Встречаемость полиморфизма гена *NOS3* T786C у пациентов в зависимости от уровня CAVI (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, CAVI — сердечно-лodyжечно-сосудистый индекс.

825, было выявлено, что генотип T/C, включающий патологический T-аллель, чаще встречается в группе с АГ как среди лиц с нормальной эластичностью сосудов, так и среди лиц с повышенной жёсткостью. В подгруппе с CAVI, равным или меньшим 8, полиморфизм T/T был сопоставим. Однако в подгруппе с CAVI от 8,0 до 8,9 частота встречаемости патологического генотипа T/T была выше в контрольной группе. Это может указывать на то, что у данной группы пациентов существует предрасположенность к поражению сосудов, которая в силу возраста или образа жизни не проявилась к моменту исследования (рис. 3).

Мутация T786C в гене *NOS3* приводит к замене азотистого основания тимина (T) на цитозин (C) в позиции 786. Наличие C-аллеля, как следствие, увеличивает риск возникновения коронарoспазма.

В контрольной группе была зафиксирована следующая частота встречаемости полиморфизма гена *NOS3* T786C: в подгруппе с пограничным значением CAVI от 8,0 до 8,9 аллель C/C статистически значимо чаще встречался по сравнению с основной группой. Аллель T/C, напротив, преобладала в контрольной группе с нормальным значением CAVI, которое было <8.

В подгруппе с высоким значением CAVI (>9) в группе с АГ были выявлены только полиморфизмы C/C и T/C, содержащие патологическую C-аллель. Это позволяет сделать вывод, что частота встречаемости патологического аллеля выше у пациентов с повышенной сосудистой жесткостью. У таких пациентов риск развития ишемии миокарда также возрас-

тает из-за длительного коронарoспазма, вызванного снижением синтеза оксида азота (рис. 4).

Замена гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894 гена *NOS3* приводит к увеличению риска развития эссенциальной гипертензии, инфаркта миокарда и ишемических нарушений мозгового кровообращения.

В результате исследования, направленного на изучение распространённости генетического варианта *NOS3* G894T, было обнаружено, что в группе здоровых людей и среди пациентов с CAVI <8 и CAVI от 8,0 до 8,9 чаще встречается генотип T/T по сравнению с группой пациентов, страдающих АГ. Это позволяет предположить, что у пациентов из группы контроля, несмотря на отсутствие клинических признаков АГ и повышения жесткости артерий, вероятность развития этих заболеваний выше.

В основной группе, характеризующейся значениями CAVI в диапазоне от 8,0 до 8,9, аллель T/G обнаруживалась чаще, чем в контрольной группе. В подгруппе с более высокими значениями CAVI (>9) частота встречаемости полиморфизмов T/G и T/T была выше, чем полиморфизма G/G (рис. 5).

Обсуждение

Согласно литературным источникам, полиморфизмы гена *AGT* часто выступают в роли факторов риска развития АГ [6, 7]. Этот ген отвечает за выработку ангиотензиногена — белка, который под воздействием ренина превращается в ангиотензин I. В свою очередь, ангиотензин I служит предшественником активного ангиотензина II. Этот белок является ключевым зве-

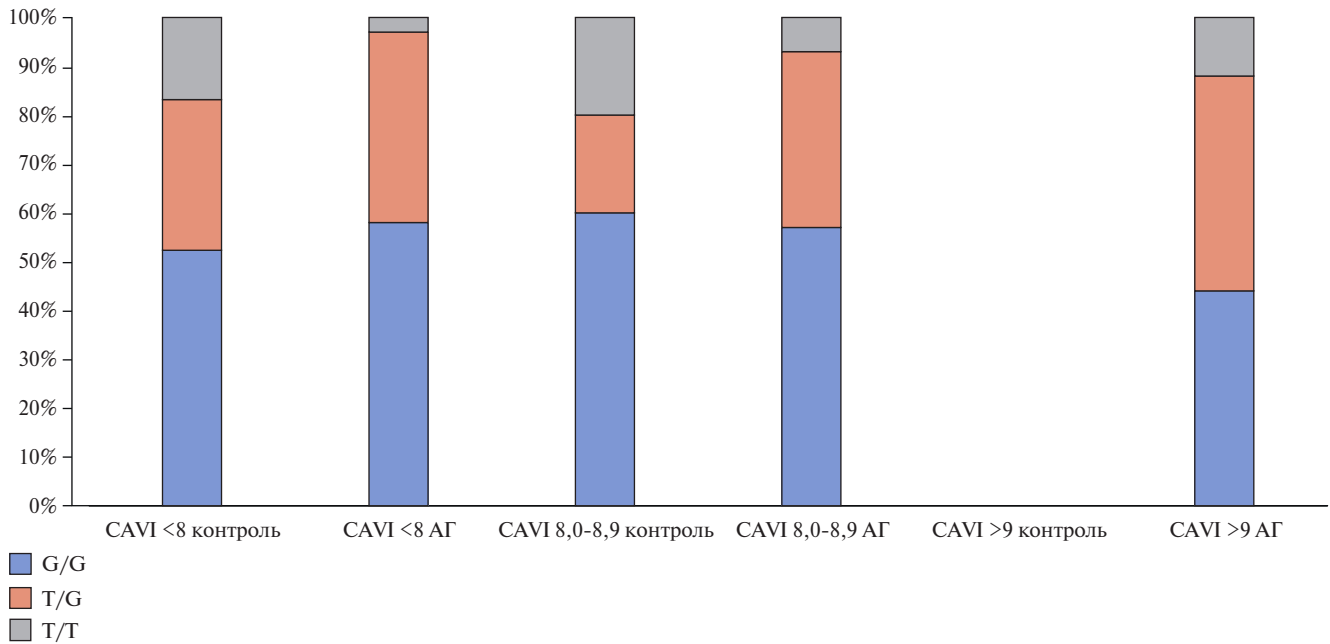


Рис. 5. Встречаемость полиморфизма гена *NOS3* G894T у пациентов в зависимости от уровня CAVI (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, CAVI — сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

ном в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, которая отвечает за стойкое и продолжительное повышение АД.

Наличие мутаций C521T и T704C в гене *AGT* приводит к изменениям в регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки, что, в свою очередь, может способствовать повышению артериальной жёсткости и увеличению риска возникновения инфаркта миокарда.

В ходе нашего исследования мы обнаружили, что у пациентов с АГ чаще встречается полиморфизм C521T гена *AGT*. Причём патологические варианты этого полиморфизма наблюдаются независимо от того, есть ли у пациента сосудистые заболевания.

Таким образом, полиморфизм C521T гена *AGT* можно считать признаком раннего поражения сосудов у людей с подтверждённым диагнозом АГ.

Гуаниннуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*) играет важную роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки. В контексте рассматриваемой проблематики, полиморфизм *GNB3* C825T выступает в качестве значимого фактора риска возникновения АГ и сосудистых патологий [8].

Согласно нашим данным, генотип C/T встречается чаще у пациентов с АГ и показателем CAVI >9. В то же время у пациентов без сосудистых патологий или с незначительными изменениями не было выявлено существенных различий в частоте встречаемости аллеля C/T.

Однако в подгруппе без АГ и с показателем CAVI от 8,0 до 8,9 был обнаружен более высокий процент носителей генотипа T/T.

Эти результаты согласуются с некоторыми научными изысканиями, в которых рассматриваемый полиморфизм был ассоциирован с увеличенным риском возникновения ИБС [9]. Вероятно, он может воздействовать на ремоделирование сосудов через механизмы, не связанные с ростом АД. Ген *NOS3* играет ключевую роль в регулировании тонуса гладкой мускулатуры сосудов и их способности к делению, а также в передаче нервных сигналов.

Мутации в этом гене, такие как T786C и G894T, могут повышать вероятность возникновения различных проблем с сердечно-сосудистой системой, включая дисфункцию эндотелия, стенокардию и АГ.

Исследования показали, что мутация G894T в гене *NOS3* связана с повышенным риском развития ССЗ, в частности, у людей с генотипами ТТ и GT наблюдается пониженное содержание оксида азота в крови, что может быть связано с повышенным риском развития атеросклероза.

В то же время низкие уровни оксида азота могут ограничивать расширение сосудов, уменьшать кровоток, способствовать адгезии тромбоцитов и снижать окисление холестерина липопротеидов низкой плотности. Это, в свою очередь, ускоряет формирование коронарного атеросклероза и тромбов, что приводит к увеличению частоты ИБС [10].

В нашем исследовании мы получили неоднозначные результаты. Полиморфизм Т/Т встречался у пациентов в контрольной группе, которые не страдали АГ и не имели признаков поражения жесткости сосудов. Поэтому такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении.

Заключение

- Полиморфизм C521T в гене *AGT* может служить маркером раннего поражения сосудов у пациентов с подтвержденным диагнозом АГ.
- Гомозиготный полиморфизм C/C гена *AGT* T704C, по всей видимости, чаще приводит к повышению АД, в отличие от гетерозиготного полиморфизма T/C.
- В свете современных тенденций к персонализированной медицине изучение генетических по-

лиморфизмов открывает новые горизонты для переосмысления и более глубокого понимания механизмов возникновения и развития АГ и ССЗ. Это, в свою очередь, позволит снизить риск возникновения этих заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res*. 2019;124:1045-60. doi:10.1161/Circresaha.118.313236.
3. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:255-62. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
4. Neudakhin EV, Prityko AG. Genetic predisposition to atherosclerosis. In: *Atherosclerosis — the road of life from conception to old age*. Moscow: Izdatel'stvo RadioSoft, 2021. p. 263: 59-73. (In Russ.) Неудахин Е. В., Притыко А. Г. Генетическая предрасположенность к атеросклерозу. В кн: *Атеросклероз — дорога жизни от зачатия до старости*. Москва: Издательство РадиоСофт, 2021. 263 с.: 59-73. ISBN: 978-5-93274-297-6.
5. Kozhanova TV, Neudakhin EV, Zhilina SS, et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(6):407-17. (In Russ.) Кожанова Т. В., Неудахин Е. В., Жилина С. С. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(6):407-17. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417. EDN: YOTCEP.
6. Khurana V, Goswami B. Angiotensin converting enzyme (ACE). *Clin Chim Acta*. 2022;524:113-22. doi:10.1016/j.cca.2021.10.029.
7. Takeda Y, Demura M, Yoneda T, Takeda Y. DNA Methylation of the Angiotensinogen Gene, *AGT*, and the Aldosterone Synthase Gene, *CYP11B* in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4587. doi:10.3390/ijms22094587.
8. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2019;40(3):825-856. doi:10.1210/er.2018-00071.
9. Koziolova NA, Chernyavina AI. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3708. (In Russ.) Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3708. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708. EDN: UCAGMU.
10. Chen XJ, Qiu CG, Kong XD, et al. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):3928-34. doi:10.3892/mmr.2017.8314.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Russian University of Medicine, Dolgorukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

Влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда во время амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после острого инфаркта миокарда

Головенкин С.Е.¹, Никулина С.Ю.¹, Бубнова М.Г.², Максимов В.Н.³, Савицкий И.В.¹

Цель. Изучить влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент).

Материал и методы. В исследование включено 127 пациентов (98 мужчин и 29 женщин), в возрасте от 36 до 65 лет, средний возраст 59,0±8,7 года, перенесших ОИМ. Через 3-6 нед. после ОИМ все пациенты в течение 14 дней проходили третий (амбулаторный) этап реабилитации. Все пациенты проходили курс велотренировок. До и после велотренировок пациентам проводились: велоэргометрия, тест с шестиминутной ходьбой, оценка по шкале Борга. Восстановление сократительной способности миокарда оценивалось по изменениям показателей данных тестов. Всем пациентам проводилось выделение геномной ДНК, анализировались варианты нуклеотидной последовательности (ВНП): rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. Создание эластичных карт проводилось с использованием компьютерной программы "EIMap".

Результаты. Установлено, что имеется ассоциация носительства генотипа GG ВНП rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца. Не выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда. Визуализация с использованием эластичных карт позволила: наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, наметить направления дальнейших исследований ВНП rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. При визуализации значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлено.

Заключение. Информация об ассоциации носительства генотипов данных ВНП может быть использована для индивидуального подхода при выборе уровня нагрузки при проведении велотренировок на третьем (амбулаторном) этапе реабилитации у пациентов, перенесших ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, генотип, однонуклеотидный полиморфизм, вариант нуклеотидной последовательности, метод главных компонент, метод построения эластичных карт.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Национальный

медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Головенкин С.Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М.Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Савицкий И.В. — клинический ординатор кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-7941-1894.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gse2008@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.06.2025

Рецензия получена 08.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Бубнова М.Г., Максимов В.Н., Савицкий И.В. Влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда во время амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после острого инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6431. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6431. EDN: CMGLOO

Impact of patient genetic characteristics on myocardial contractility recovery during the outpatient rehabilitation after acute myocardial infarction

Golovenkin S. E.¹, Nikulina S. Yu.¹, Bubnova M. G.², Maksimov V. N.³, Savitsky I. V.¹

Aim. To study the impact of patients' genetic characteristics on myocardial contractility recovery after acute myocardial infarction (AMI) during the outpatient rehabilitation using the elastic mapping.

Material and methods. The study included 127 patients (98 men and 29 women), aged 36 to 65 years, with a mean age of 59.0±8.7 years, who had an AMI. Three to six weeks after AMI, all patients underwent the third (outpatient) 14-day stage of rehabilitation. All patients also completed a course of cycling training. Before and after cycling, patients underwent cycle ergometry, a six-minute walk test, and a Borg Scale assessment. Recovery of myocardial contractility was assessed based on changes in these test parameters. All patients underwent genomic DNA extraction, and the following

nucleotide sequence variants were analyzed: *SCN5A* rs1805126, *LRRC31* rs16847897, *AGTR1* rs5186, and *ADRB2* rs1042714. Elastic maps were created using the EIMap software.

Results. An association was established between carriage of the GG genotype of *SCN5A* rs1805126 and impaired recovery of cardiac contractility. No association was found between carriage of the CC, CG, and GG genotypes of *LRRC31* rs16847897 and impaired myocardial contractility recovery. Elastic map visualization made it possible to clearly differentiate patients with the GG, AA, and AG genotypes of *SCN5A* rs1805126 and to identify areas for further research on *AGTR1* rs5186 and *ADRB2* rs1042714. No significant differences were found between men and women.

Conclusion. Information on the association between carriage of these genotypes can be used for an individualized approach to exercise level selection during cycling training at the third (outpatient) rehabilitation stage in patients after AMI.

Keywords: myocardial infarction, rehabilitation, genotype, single nucleotide polymorphism, nucleotide sequence variant, principal component analysis, elastic mapping.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Golovenkin S. E.* ORCID: 0000-0003-0320-9312, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Savitsky I. V. ORCID: 0000-0002-7941-1894.

*Corresponding author:
gse2008@mail.ru

Received: 18.06.2025 **Revision Received:** 08.09.2025 **Accepted:** 16.09.2025

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N., Savitsky I. V. Impact of patient genetic characteristics on myocardial contractility recovery during the outpatient rehabilitation after acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6431. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6431. EDN: CMGLOO

Ключевые моменты

- У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) выявлена ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе.
- У пациентов с ОИМ не выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе.
- Визуализация с использованием эластичных карт позволила наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, а также наметить направления дальнейших научных исследований с генотипами rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Важнейшей задачей при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) является сохранение сократительной способности сердца. Во многом на достижение этой цели направлены основные положения современных документов, регламентирующих лечение, реабилитацию и вторичную профилактику этой тяжелой патологии [1-4]. Сочетание строгого соответствия основным положениям клинических рекомендаций и учет индивидуальных особенностей каждого больного могло бы существенно улучшить результаты лечения пациентов как в острую фазу заболевания, так и в период реабилитации. Именно поэтому, в последние годы ведется поиск индивидуализации лечебной тактики в зависимости от персональных особенностей пациента, в т.ч. с учетом информации о генетических особенностях пациента [5-7]. Реабилитация пациентов, перенесших ОИМ — важная составляющая комплексной программы лечения этой категории больных. В настоящее время достаточно детально разработа-

Key messages

- In patients with acute myocardial infarction (AMI), an association was found between carriage of the GG genotype of *SCN5A* rs1805126 and impaired recovery of myocardial contractility after outpatient rehabilitation course.
- In patients with AMI, no association was found between carriage of the CC, CG, and GG genotypes of *LRRC31* rs16847897 and impaired myocardial contractility recovery after outpatient rehabilitation course.
- Elastic mapping made it possible to clearly differentiate patients with the GG, AA, and AG genotypes of *SCN5A* rs1805126, as well as to identify areas for further research with the *AGTR1* rs5186 and *ADRB2* rs1042714 genotypes.

на трехэтапная система реабилитации этих пациентов. В то же время, несмотря на грамотную кардио-реабилитацию, далеко не у всех больных удастся избежать осложнений острой коронарной патологии, в т.ч. снижения сократительной способности сердца с развитием в дальнейшем хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это дает основание для поиска индивидуальных, в т.ч. и генетических, особенностей пациента, оказывающих влияние на результаты курса реабилитации у этой категории больных. Наличие генетической информации может частично изменить подходы к профилактике, лечению и реабилитации кардиологических больных [5].

В зарубежной литературе публикаций, посвященных изучению влияния генетических особенностей пациентов на возникновение сократительной функции миокарда при различной кардиологической патологии, достаточно много [8-10]. На наш взгляд, заслуживают внимания работы, посвященные гену *SCN5A*. *SCN5A* кодирует потенциал-зависимый натриевый канал Nav1.5, который отвечает за деполяризацию сердечного потенциала действия и межклеточную про-

водимость. Выявлено, что минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного SCN5A, а у субъектов с сердечной недостаточностью (СН), гомозиготных по минорному аллелю, снижена фракция выброса (ФВ) и повышена смертность, хотя не повышена частота встречаемости желудочковых тахикардий [10].

Ряд работ посвящен влиянию гена *LRRC31* и *ADRB2* на сократительную способность миокарда. Так, в работах Huber M, et al. [11] показано, что пациенты с ОИМ с однонуклеотидным полиморфизмом rs16847897 носители аллеля G имели большую ФВ в сравнении с не носителями в постинфарктном периоде. В метаанализах [12] выявлено значимое влияние полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*. Доказано, что гомозигота GG способствует прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН.

В литературе полиморфизм rs5186(A1166C) гена *AGTR1* изучен достаточно хорошо, ранее выяснена ассоциация генотипов этого полиморфизма с дислипидемией, прогрессированием атеросклероза, метаболическим синдромом, возникновением и прогрессированием артериальной гипертензии, ИБС [13-15]. Кроме того, есть данные об ассоциации генотипов полиморфизма rs5186(A1166C) с возникновением или прогрессированием ХСН [16-19].

В последние годы в литературе [20] вместо термина полиморфизм или однонуклеотидный полиморфизм рекомендуется использовать термин — вариант нуклеотидной последовательности (ВНП), поэтому в дальнейшем при описании собственных исследований мы будем использовать термин ВНП.

При изучении влияния генетических особенностей обычно используют информацию о большом количестве пациентов, учитывают большое количество данных о каждом из них. В подобной ситуации при обработке данных кроме классической статистической обработки информации может быть полезен метод главных компонент, который наглядно позволяет увидеть различия между отдельными группами, выявить имеющиеся закономерности, наметить пути дальнейших научных исследований. Один из вариантов метода — метод построения эластичных карт, все чаще используется в медицине, биологии, экономике и ряде других областей [21-25]. Созданная компьютерная программа "ViDa Expert" и ее более новая версия "EIMar" в последние годы активно используются как российскими [26], так и зарубежными исследователями [27, 28].

Таким образом, сохранение сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ является важнейшей задачей во время лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Результаты проанализированных нами исследований позволяют сделать вывод, что генетические особенности пациентов оказывают влияние на сократительную способность сердца боль-

ных, перенесших ОИМ. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и скажется позитивно на прогнозе заболевания. Учитывая эту информацию, для оценки влияния генетических особенностей пациента на восстановление сократительной способности миокарда при проведении реабилитационных мероприятий у больных, перенесших ОИМ, нами отобраны четыре ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Цель исследования: изучить влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент).

Материал и методы

В исследование включено 127 пациентов (98 мужчин и 29 женщин), в возрасте от 36 до 65 лет, средний возраст $59,0 \pm 8,7$ года, в т.ч. средний возраст мужчин $58,6 \pm 8,6$, средний возраст женщин $60,4 \pm 8,7$, различия среднего возраста мужчин и женщин статистически не значимы ($p=0,39$). Все пациенты за 3-8 нед. до поступления в центр реабилитации перенесли ОИМ. У 67 (52,8%) пациентов был диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, у 60 (47,2%) — ОИМ без подъема сегмента ST. Всем пациентам в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) выполнены первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием (установлено от 1 до 3 стентов). Всем пациентам в один или два этапа была проведена полная реваскуляризация миокарда. В анамнезе у 67 (52,8%) больных была артериальная гипертензия, у 27 (21,3%) — стабильная стенокардия II-III функционального класса, у 10 (7,9%) — сахарный диабет 2 типа. У 12 (9,4%) пациентов данный ИМ был уже повторным. Все пациенты прошли второй (поздний стационарный) этап в отделениях реабилитации региональных сосудистых центров (РСЦ) г. Красноярск. Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации все больные проходили в дневном стационаре отделения кардиореабилитации ООО "Центр Современной Кардиологии".

На амбулаторно-поликлинический этап реабилитации пациенты поступали через 3-6 нед. после перенесенного ОИМ. Критерии включения в исследование: 1) Перенесенный ОИМ за 3-8 нед. до поступления; 2) Проведение первичного ЧКВ в остром периоде ОИМ; 3) Полная реваскуляризация при проведении ЧКВ; 4) Возраст 18-65 лет; 5) Подписанное информированное согласие. Критерии исключе-

ния: 1) Невозможность выполнить велоэргометрию; 2) Постоянная форма фибрилляции предсердий и другие серьезные нарушения ритма сердца; 3) Нарушения атриовентрикулярной проводимости сердца (высоких степеней), проводимости по ножкам пучка Гиса (полная блокада), синдром слабости синусового узла (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром ранней реполяризации желудочков с наличием элевации сегмента ST >3 мм); 4) Тяжелая онкологическая патология; 5) СН IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ по данным эхокардиографии <40%; 6) Аневризма аорты; 7) Стенокардия IV функционального класса по Канадской классификации, нестабильная стенокардия (до 1 нед.), ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия; 8) Аневризма левого желудочка, подтвержденная инструментальными методами исследования (эхокардиография/электрокардиография/вентрикулография).

Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации по продолжительности составлял 14 дней и согласно клиническим рекомендациям [4] включал в себя: 1) ежедневные осмотры врача, 2) консультацию психолога (не менее 2 раз), 3) проведение инструментальных и лабораторных исследований (электрокардиография, велоэргометрия в первый и последний день лечения, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) в первый и последний день лечения, общий и биохимический анализы крови, при необходимости эхокардиография и холтеровское мониторирование), 4) проведение занятий "школы пациента, перенесшего ОИМ" (4 занятия), 5) заполнение опросников (HADS, шкала Борга) в первый и последний день лечения, 6) выполнение комплексов лечебной физкультуры в группе, 7) курс велотренировок/тренировок на тредмиле (10-12 шт.), 8) медикаментозную терапию. Всем пациентам, включенным в исследование, был произведен забор крови на молекулярно-генетическое исследование. Выделение геномной ДНК из периферической крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции [29] с модификациями.

Визуализация данных проводилась с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент). Построение эластичных карт проводилось в использовании компьютерной программы "ElMap" (<https://github.com/Mirkes/ElMap>). Для построения карт использовалась информация о ВНП пациента: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*, пол пациента (мужчина или женщина), динамика показателей ТШХ, динамика толерантности к физической нагрузке (ТФН), снижение баллов по шкале Борга после курса велотренировок.

Соблюдение этических принципов. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice)

и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа применялось компьютерное программное обеспечение STATISTICA 12.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде числа пациентов, процентной доли и стандартной ошибки доли. При сравнении качественных переменных независимых выборок применялся анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2). Количественные признаки в таблицах представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), нормальность распределения была проверена с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым считали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

Повышение ТФН — важная задача всех, в т.ч. третьего (амбулаторно-поликлинического) этапа реабилитации пациентов с ОИМ [4, 30]. Повышение ТФН отражает восстановление сократительной способности миокарда в процессе комплекса реабилитационных мероприятий у этой категории больных. Восстановление сократительной способности сердца мы оценивали по приросту ТФН по данным велоэргометрии, которая проводилась до и после курса велотренировок; приросту пройденной дистанции по результатам парного ТШХ; снижению баллов по шкале Борга (шкала оценивает уровень одышки пациента при физической нагрузке), которая заполнялась до начала и после окончания третьего (амбулаторно-поликлинического) этапа реабилитации больных [30]. Третий этап проводится амбулаторно в режиме дневного стационара, начинался через 3-6 нед. после перенесенного ОИМ и продолжался в течение 14-16 дней. В данной работе мы изучали ассоциацию некоторых ВНП генов пациентов с восстановлением сократительной способности сердца после проведения комплекса мероприятий третьего этапа реабилитации пациентов с ОИМ. Нами анализировались следующие ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Методика эластичных упругих карт позволяет визуализировать результаты, полученные в результате клинических исследований. Данную методику мы применили, чтобы визуализировать влияние некоторых полиморфизмов генов пациентов с ИМ на восстановление сократительной способности сердца после курса реабилитации. Нами оценивалось влияние

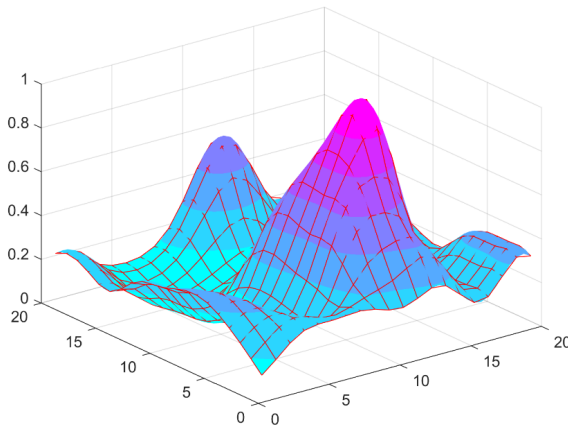


Рис. 1. Эластичная карта, отображающая плотность распределения пациентов на карте: от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

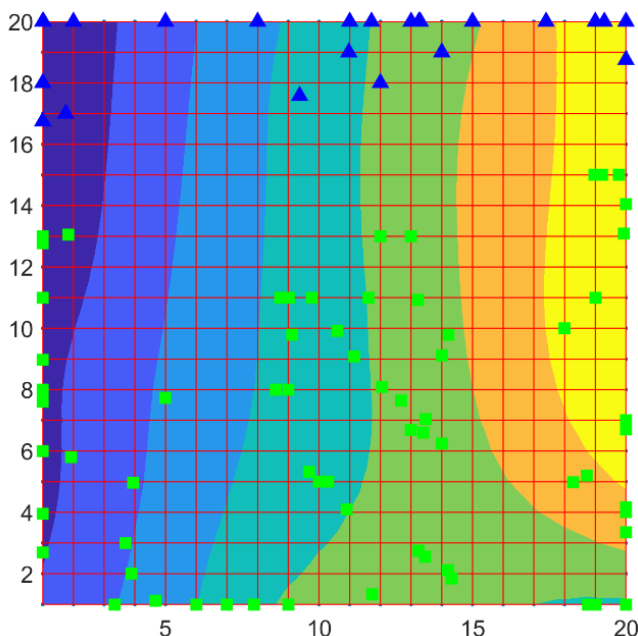


Рис. 2. Эластичная карта, отображающая прирост показателя ТШХ после курса реабилитации, синие треугольники — пациенты женского пола, зеленые квадраты — пациенты мужского пола, цвет фона отображает величину улучшения показателя ТШХ от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

следующих ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. Восстановление сократительной способности миокарда оценивалось по изменениям следующих показателей: прирост ТФН, прирост показателей ТШХ, снижение баллов по шкале Борга. Для построения эластичных карт использовались эти показатели в совокупности с гендерной принадлежностью пациента (учитывался мужской или женский пол). Плотность распределения точек на карте представлена на рисунке 1.

Как видно из данного рисунка пациентов женского пола значительно меньше, поэтому и количество точек (они на рисунке сконцентрировались в виде конуса) слева значительно меньше. Меньше как сама фигура (конус), так и сиреневый цвет менее насыщенный, отображающий количество точек на единицу площади. Фигура в виде конуса справа отображает пациентов мужского пола.

Восстановление сократительной способности миокарда после проведения амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации оценивалось по изменениям следующих показателей: приросту показателей ТШХ, приросту ТФН по данным велоэргометрии, снижению баллов по шкале Борга. Данные показатели оценивались у каждого пациента до и после курса реабилитации.

На рисунке 2 представлена построенная эластичная карта, отображающая прирост показателей ТШХ. Она представляет собой проекцию рисунка 1 на плоскость с учетом этого показателя и пола пациента. Показатели женщин обозначены на рисунке синими треугольниками, они на рисунке расположены в верхней части рисунка. Мужчины обозначены зелеными квадратами и расположены в нижней части рисунка. Цвет фона отображает величину улучшения показателя прирост показателей ТШХ от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное). Чем правее расположена на рисунке точка, отображающая показатели пациента, тем больше наблюдаемый прирост показателей ТШХ. Как видно из данных рисунка, точки, отображающие женщин, и мужчин, равномерно распределены слева направо по рисунку. То есть прирост ТШХ не зависит от пола пациента.

На рисунке 3 представлены две построенные эластичные карты, отображающие прирост ТФН (слева) и снижение одышки по шкале Борга (справа). Как видно из данных рисунка, точки, отображающие и женщин, и мужчин, равномерно распределены слева направо по рисунку. То есть прирост ТФН и величина снижения одышки по шкале Борга не зависят от пола пациента.

Таким образом, благодаря визуализации, выяснено, что точки, отображающие все три показателя (прирост показателей ТШХ, прирост ТФН и снижение одышки по шкале Борга) распределены по построенным эластичным картам равномерно и не зависят от пола пациента. Кроме того, все показатели меняются слева (минимальное) направо (максимальное) сопоставимо равномерно. Это можно интерпретировать как высокую степень согласованности этих показателей. Для проверки этой гипотезы мы сформировали матрицу коэффициентов корреляции Пирсона, приведенную в таблице 1. Коэффициенты корреляции очень высокие от 0,7516 до 0,9397, что говорит о сильной зависимости всех трех показателей между собой.

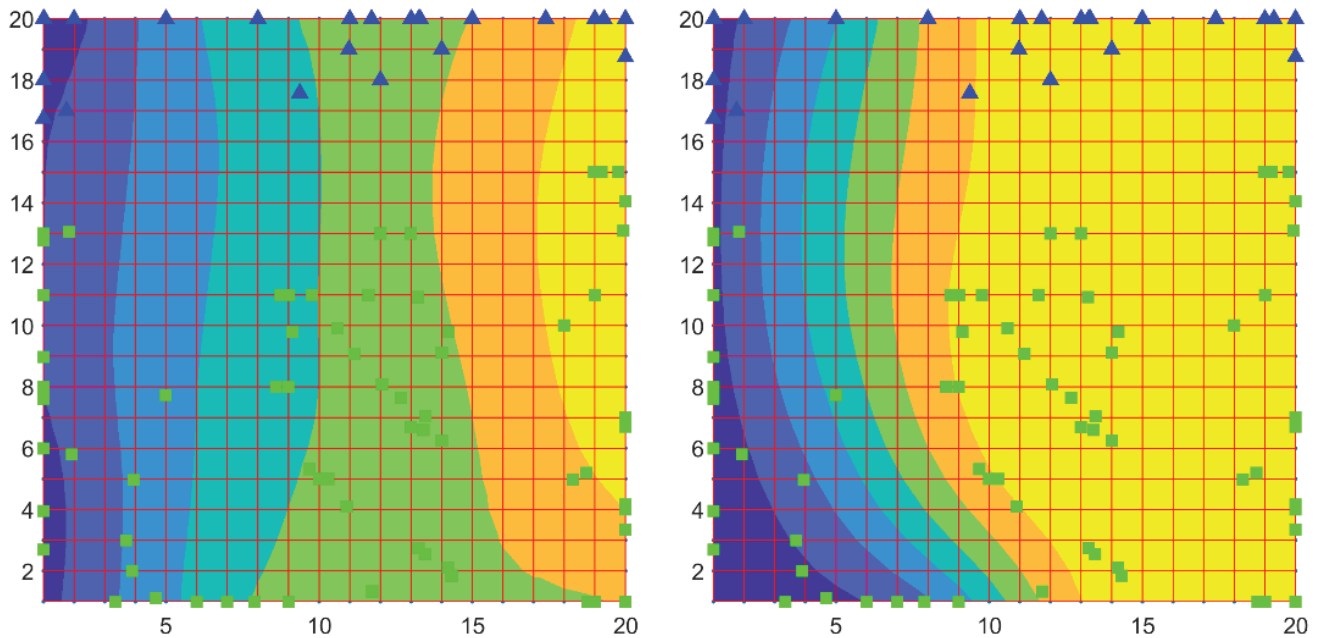


Рис. 3. Эластичная карта, отображающая прирост ТФН (слева) и снижение одышки по шкале Борга (справа) после курса реабилитации, синие треугольники — пациенты женского пола, зеленые квадраты — пациенты мужского пола, цвет фона отображает величину улучшения показателей прироста ТФН (слева) и снижения одышки по шкале Борга (справа) от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции показателей, отражающих улучшение сократимости миокарда

	Прирост ТШХ (м)	Прирост ТФН, ВЭМ (Вт)	Уменьшение баллов по шкале Борга
Прирост ТШХ (м)	1	0,9397	0,7516
Прирост ТФН, ВЭМ (Вт)	0,9397	1	0,7705
Уменьшение баллов по шкале Борга	0,7516	0,7705	1

Сокращения: ВЭМ — велоэргометрия, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой.

Ассоциация ВНП rs1805126 гена *SCN5A* и восстановление сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Для выявления влияния выбранных нами ВНП на восстановление сократительной способности миокарда с использованием программы "EIMap" нами были построены несколько эластичных карт.

Карта, отражающая влияние генотипов rs1805126 гена *SCN5A* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двумерной проекции представлена на рисунке 4.

Как видно из рисунка пациенты с генотипом GG (показатели отражены красными точками на рисунке) расположены в левой части рисунка, т.е. они имеют невысокие показатели улучшения сократительной способности миокарда. Пациенты с генотипом AG (показатели отражены зелеными точками на рисунке) расположены в средней части рисунка, т.е. они имеют средние показатели этого параметра. Пациенты с генотипом AA (показатели отражены синими точками на рисунке) расположены в правой части рисунка,

т.е. они имеют высокие показатели восстановления сократительной способности. Как видно на рисунке, область, где сосредоточены точки красного цвета (пациенты с генотипом GG), практически не пересекается с областями зеленых точек (пациенты с генотипом AG) и совсем не пересекаются с областью, где сосредоточены синие точки (пациенты с генотипом AA). Пересечение областей с синими и зелеными точками имеет место, но оно не существенно.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs1805126 гена *SCN5A* по всем трем показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту показателей ТШХ пациенты с генотипом AA ($56,31 \pm 9,70$) статистически значимо отличаются от пациентов с генотипом AG ($46,73 \pm 7,51$), $p_{1-2} < 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($24,22 \pm 4,17$), $p_{1-3} < 0,05$. Пациенты с генотипом AG имеют статистически значимо более лучшие параметры этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} < 0,05$. По приросту ТФН пациенты

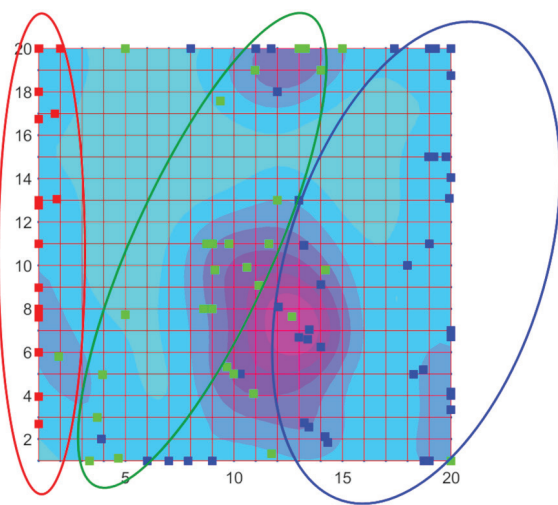


Рис. 4. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs1805126 гена *SCN5A*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом AG, синие — пациенты с генотипом AA, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

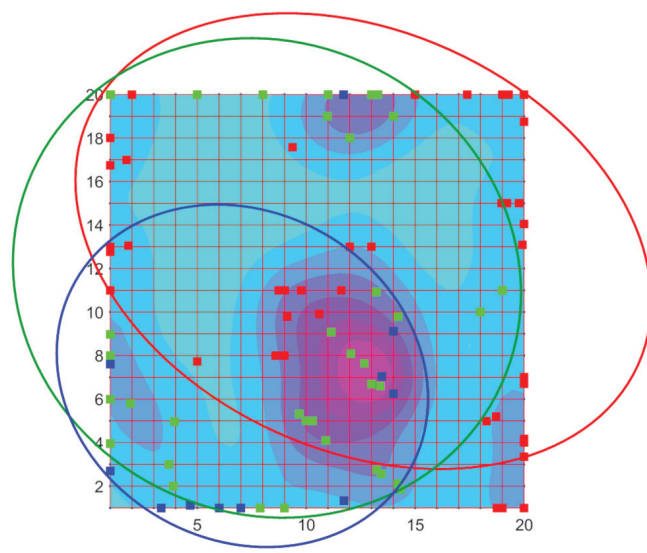


Рис. 5. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs16847897 гена *LRRC31*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом CG, синие — пациенты с генотипом CC, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с генотипом AA ($7,23 \pm 3,65$) статистически значимо отличаются от пациентов с генотипом AG ($4,64 \pm 2,72$), $p_{1-2} < 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($0,22 \pm 0,65$), $p_{1-3} < 0,05$. Пациенты с генотипом AG имеют статистически значимо более лучшие параметры этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} < 0,05$. По снижению количества баллов по шкале Борга, отражающих снижение одышки, выявлены достоверные различия между генотипом AA ($0,92 \pm 0,29$) и генотипом GG ($0,16 \pm 0,07$), $p_{1-3} < 0,05$, между генотипом AG ($0,80 \pm 0,47$) и GG ($0,16 \pm 0,07$), $p_{2-3} < 0,05$, значимых отличий между генотипом AA ($0,92 \pm 0,29$) и генотипом AG ($0,80 \pm 0,47$) не выявлено, $p_{1-2} > 0,05$.

Таким образом, нами выявлена ассоциация генотипа GG ВНП rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца у больных после амбулаторно-поликлинического этапа кардиореабилитации.

Ассоциация ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs16847897 гена *LRRC31* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, точки, отображающие данные пациентов с генотипами GG, CG, CC, находятся и в левой и средней и правой части рисунка. Все три области нахождения точек пациентов с генотипами GG, CG, CC значимо пересекаются. Что свидетельствует об отсутствии влияния ВНП rs16847897

гена *LRRC31* на восстановление сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs16847897 гена *LRRC31* по всем трем показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации.

По приросту показателей ТШХ пациенты с генотипом CC ($45,83 \pm 11,65$) статистически значимо не отличаются от пациентов с генотипом CG ($46,75 \pm 10,87$), $p_{1-2} > 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($50,17 \pm 16,59$), $p_{1-3} > 0,05$. Пациенты с генотипом CG также не имеют статистически значимых отличий, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} > 0,05$.

По приросту ТФН пациенты с генотипом CC ($4,67 \pm 3,23$) статистически значимо не отличаются от пациентов с генотипом CG ($4,65 \pm 2,64$), $p_{1-2} > 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($4,81 \pm 5,15$), $p_{1-3} > 0,05$. Пациенты с генотипом AG не имеют статистически значимых отличий этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} > 0,05$.

По снижению количества баллов по шкале Борга, отображающих снижение одышки, не выявлены достоверные различия между генотипом CC ($0,72 \pm 0,52$) и генотипами CG ($0,75 \pm 0,44$), $p_{1-2} > 0,05$, и GG ($0,79 \pm 0,41$), $p_{1-3} > 0,05$. Значимых отличий не выявлено также между генотипом CG ($0,75 \pm 0,44$) и генотипом GG ($0,79 \pm 0,41$), $p_{2-3} > 0,05$.

Данная информация свидетельствует о том, что по всем показателям, характеризующим восстановление сократительной способности миокарда, пациен-

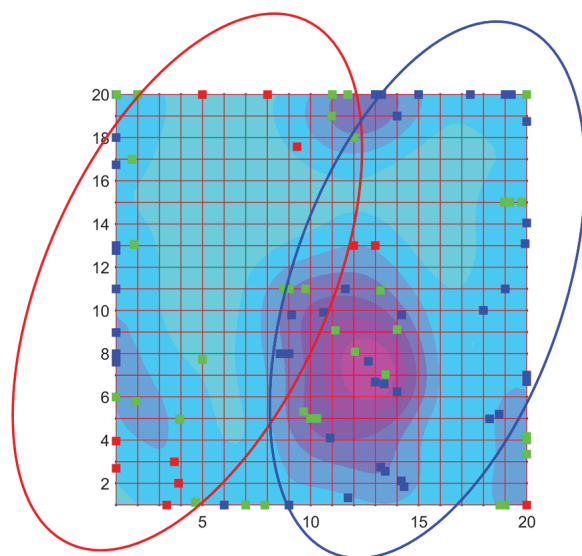


Рис. 6. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs5186(A1166C) гена *AGTR1*: красные — пациенты с генотипом CC, зеленые — пациенты с генотипом AC, синие — пациенты с генотипом AA, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

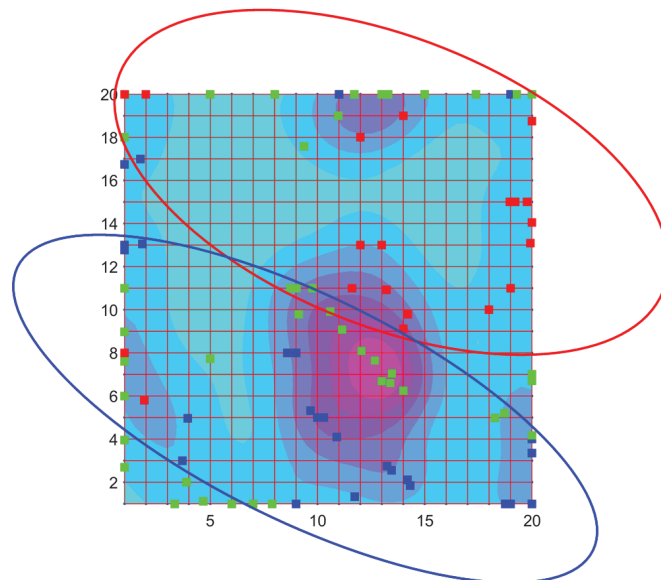


Рис. 7. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs1042714 гена *ADRB2*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом CG, синие — пациенты с генотипом CC, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ты носители генотипов CC, CG и GG не имеют статистически значимых различий. Следовательно, не выявлено ассоциации ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с восстановлением сократительной способности миокарда у пациентов после курса реабилитационных мероприятий.

Ассоциация ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs5186(A1166C) гена *AGTR1* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 6.

На данном рисунке синие точки, отображающие генотип AA, распределены по всему рисунку равномерно, примерно одинаковое количество точек в левой, средней и правой части рисунка, т.е. не выявлено влияния данного генотипа на восстановление сократимости миокарда. Точки красного цвета (генотип CC) расположены преимущественно в левой и средней части рисунка, точки зеленого цвета (генотип AC) — преимущественно в средней и правой части рисунка. Пересечение значимо, но при увеличении количества пациентов данных генотипов оно может существенно уменьшиться. То есть для окончательного ответа на вопрос, влияют ли генотипы CC и AC rs5186(A1166C) гена *AGTR1* на восстановление сократимости, необходимо увеличение выборки пациентов, особенно, с данными генотипами.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* по показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту ТФН пациенты с генотипом AA ($5,88 \pm 3,90$) статистически значимо отличались от пациентов с генотипом CC ($3,38 \pm 3,78$), $p < 0,05$. Также наблюдались статистически значимые отличия по показателям прироста ТШХ у пациентов с генотипом AA ($49,86 \pm 14,04$), в сравнении с пациентами с генотипом CC ($41,46 \pm 10,42$), $p < 0,05$. В то же время по снижению баллов по шкале Борга статистически значимых различий между пациентами с разными ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* получено не было. Этот показатель был наибольшим у пациентов с генотипом AA ($0,78 \pm 0,41$), наименьшим у пациентов с генотипом CC ($0,72 \pm 0,49$), но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По результатам статистической обработки по двум из трех показателей восстановления сократительной способности сердца выявлена ассоциация генотипа CC ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с ухудшением восстановления. На построенной эластичной карте (рис. 6) пересечение областей точек, отражающих показатели восстановления сократимости у пациентов с генотипами AC и CC, невелико. Таким образом, для окончательного решения вопроса об ассоциации генотипа CC ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца необходимо увеличение выборки пациентов.

Ассоциация ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs1042714 гена *ADRB2* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 7.

На данном рисунке синие точки, отображающие генотип CC, распределены по всему рисунку, но большая их часть расположена в левой и средней части рисунка. Зеленые точки (информация о генотипе CG) — находятся преимущественно в средней части рисунка, красные точки (генотип GG) — расположены главным образом в средней и правой части рисунка. Области расположения синих точек на рисунке (генотип CC) и красных точек (генотип GG) пересекаются. Пересечение областей на рисунке есть, но при увеличении выборки пациентов, в т.ч. за счет пациентов с данными генотипами, оно может существенно уменьшиться.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs1042714 гена *ADRB2* по показателям, отображающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту ТФН пациенты с генотипом CC ($4,50 \pm 3,16$) статистически значимо отличались от пациентов с генотипом GG ($7,04 \pm 4,66$), $p < 0,05$. Также наблюдались статистически значимые отличия по показателям прироста ТШХ у пациентов с генотипом CC ($46,80 \pm 11,77$), в сравнении с пациентами с генотипом GG ($52,96 \pm 15,66$), $p < 0,05$. В то же время по снижению баллов по шкале Борга статистически значимых различий между пациентами с разными ВНП rs1042714 гена *ADRB2* получено не было. Этот показатель был наибольшим у пациентов с генотипом GG ($0,77 \pm 0,41$), наименьшим у пациентов с генотипом CC ($0,72 \pm 0,49$), но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По результатам статистической обработки по двум из трех показателей восстановления сократительной способности сердца выявлена ассоциация генотипа CC ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с ухудшением восстановления. На эластичной карте (рис. 7) пересечение областей точек, отображающих показатели восстановления сократимости у пациентов с генотипами GG и CC, невелико. Таким образом, для окончательного решения вопроса об ассоциации генотипа CC ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца необходимо увеличение выборки пациентов.

Обсуждение

Восстановление сократительной способности миокарда после ОИМ — важнейшая задача реабилитационных мероприятий в процессе лечения этой тяжелой

патологии. В результате нашей работы были изучены ассоциации некоторых ВНП с восстановлением сократительной способности сердца после проведения комплекса мероприятий третьего этапа реабилитации пациентов с ОИМ.

Нами было выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда в сравнении с носительством генотипов AG и AA после курса реабилитационных мероприятий. Носительство генотипа AA обладает условно протективным эффектом в сравнении с носительством генотипов AG и GG, а генотип GG ухудшает восстановление сократительной способности миокарда в сравнении с генотипами AG и AA. Это сопоставимо с информацией, полученной китайскими исследователями, которые выяснили, что минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного *SCN5A*, а у субъектов с СН, гомозиготных по минорному аллелю, снижена ФВ и повышена смертность, но не за счет встречаемости желудочковых тахикардий [10]. Об ассоциации rs1805126 с формированием в дальнейшем ХСН есть информация в ряде исследований других зарубежных коллег [31, 32]. В последние годы исследователи сходятся во мнении, что rs1805126 гена *SCN5A* влияет на возникновение СН через возникновение нарушений сердечного ритма [33], важным компонентом является также влияние данного ВНП на интервал QT на электрокардиограмме пациента [34].

В литературе ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* изучен достаточно хорошо, даже за последние 3 года опубликованы исследования о его роли в возникновении хронической ИБС [12], ИМ [13, 14], кардиомиопатии [15], артериальной гипертензии [16], СН [17–19]. По результатам нашего исследования выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа CC rs5186 гена *AGTR1* с низким приростом показателей ТШХ и низким приростом ТФН, что указывает на ухудшение восстановления сократительной способности миокарда и требует дальнейшего изучения. Наши читинские коллеги [19] ранее отмечали влияние данного ВНП на возникновение диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. В то же время новосибирские исследователи [18] не выявили ассоциации ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с развитием ХСН после ОИМ. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение влияния данного ВНП на сократительную способность миокарда.

По результатам нашей работы было выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа CC rs1042714 гена *ADRB2* с низким приростом показателей ТШХ и низким приростом ТФН у пациентов после курса реабилитационных мероприятий (в сравнении с пациентами с генотипом GG). Наши результаты косвенно совпадают с информацией зарубежных кол-

лег [35], которые выявили большее увеличение сократительной способности миокарда у пациентов через год после перенесенного ИМ в том случае, если они имели генотип GG rs1042714 гена *ADRB2*. Причем статистически значимое увеличение было только у пациентов, получающих в составе комплексного лечения карведилол, у больных, получающих другой бета-блокатор — бисопролол, увеличение сократительной способности тоже имело место, но оно не достигло статистической значимости. Еще в одном исследовании [36] было отмечено позитивное влияние на сократительную способность сердца генотипа GG rs1042714 гена *ADRB2* у пациентов после острого коронарного синдрома за счет более редких случаев гипотензии, вызванных применением бета-блокаторов. Наши петербургские коллеги [37] также выявили ассоциацию ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с развитием ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам нашей работы не выявлено ассоциации носительства rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда у пациентов после курса реабилитационных мероприятий. Данный полиморфизм изолированно не часто исследуется в последнее время. В последние годы изучение этого полиморфизма, как правило, идет совместно с изучением длины теломер лейкоцитов [11, 38–40]. Отсутствие аллеля G у пациентов статистически значимо указывало на более низкую сократительную способность сердца пациентов после ОИМ [11], в то же время греческие исследователи [41] такой зависимости не выявили. Еще в трех исследованиях данный полиморфизм (в комплексе с длиной теломер лейкоцитов) изучался в рамках влияния на возрастные дегенеративные изменения, ухудшения сократительной способности сердца и снижения когнитивных функций в связи с возрастом [38–40]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния данного ВНП на сократительную способность миокарда, в т.ч. и у пациентов, проходящих реабилитационные мероприятия после перенесенного ОИМ.

В своей работе для визуализации данных мы использовали методику создания эластичных карт, которая является обобщением метода главных компонент. Этот метод достаточно часто используется в научных исследованиях [26–28]. Согласно классическому описанию данного процесса [26] под визуализацией данных понимается способ представления многомерного распределения данных на двумерной плоскости, при котором качественно отражены основные закономерности, присущие исходному распределению — его кластерная структура, топологические особенности, внутренние зависимости между признаками, информация о расположении данных в исходном пространстве и т.д. Данная методика может применяться для: 1) наглядного представления данных в пространстве, 2) лаконичного описания внутренних закономер-

ностей, 3) сжатия информации, 4) восстановления пробелов в данных, 5) решения задач прогноза и построения регрессионных зависимостей между признаками. Для создания эластичных карт мы использовали компьютерную программу "ElMap" (<https://github.com/Mirkes/ElMap>).

Какие результаты нами были получены благодаря использованию метода визуализации данных? Данная методика позволила нам наглядно представить в пространстве информацию о влиянии генетических особенностей наших пациентов на параметры, отражающие восстановление сократимости миокарда пациентов после курса реабилитационных мероприятий. Было установлено, насколько каждый генотип выбранных нами ВНП влияет на улучшение этого показателя, насколько удастся разделить в пространстве пациентов с различными генотипами, насколько значимо пересекаются области точек, отражающие информацию о пациенте. Построенные нами карты позволили наглядно разделить пациентов с разными генотипами ВНП rs1805126 гена *SCN5A* и наоборот увидеть невозможность такового у ВНП rs16847897 гена *LRRC31*. Частичное пересечение областей точек, отражающих информацию о пациентах с разными генотипами, при изучении ВНП rs5186 гена *AGTR1* и rs1042714 гена *ADRB2* позволило нам наметить направления наших дальнейших исследований в этой области. Одной из задач нашего исследования было выяснение гендерного влияния на восстановление сократимости миокарда. Значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Сочетание визуализации и обработки данных методами классической статистики позволило нам в этой работе выявить статистически значимые влияния некоторых генотипов пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после курса кардиореабилитации.

Ограничения исследования. Ограничения включают небольшой размер выборки и одноцентровой характер исследования, что может ограничивать обобщаемость результатов. Для установления широкой клинической применимости результатов данного исследования необходимо продолжение исследования с увеличением выборки, а также проведение внешней валидации на различных популяциях пациентов с аналогичной патологией. Кроме того, важно продолжить исследования, направленные на раскрытие механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций.

Заключение

В нашей работе было изучено влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации.

У пациентов ОИМ выявлена ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе. Не было выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса кардиореабилитации.

Визуализация с использованием эластичных карт позволила наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, а также наметить направления дальнейших научных исследований с генотипами rs5186 гена *AGTR1* и rs1042714 гена *ADRB2*.

Работа по изучению влияния ВНП на восстановление сократительной способности миокарда у пациентов ОИМ нами будет продолжена как в направлении

увеличения выборки пациентов, так и в направлении раскрытия механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций.

Информация об ассоциации носительства генотипов данных ВНП может быть использована в реальной клинической практике для индивидуального подхода в выборе уровня нагрузки при проведении велотренировок на третьем (амбулаторном) этапе реабилитации у пациентов, перенесших ОИМ. Персональный подход к выбору тренирующей нагрузки позволит повысить эффективность этого компонента кардиореабилитации, что должно позитивно сказаться на повышении качества жизни у этой категории больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.
2. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN: CXJUIB.
3. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
4. Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN: RVHDCY.
5. Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):463-6. (In Russ.) Затеишчиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. Терапевтический архив. 2022;94(4):463-6. doi:10.26442/00403660.2022.04.201467.
6. Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN: FAKGMM.
7. Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):4968. (In Russ.) Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN: DJEULB.
8. Feng AF, Liu ZH, Zhou SL, et al. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):174. doi:10.1186/s12872-017-0608-0.
9. Hung CL, Chang SC, Chang SH, et al. MAGNET Study Investigator. Genetic Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes and Alcohol Consumption are Associated With Asymptomatic Cardiac Remodeling and Subclinical Systolic Dysfunction in Large Community-Dwelling Asians. Alcohol Alcohol. 2017;52(6):638-46. doi:10.1093/alcalc/axg049.
10. Zhang X, Yoon J, Morley M, et al. A common variant alters SCN5A-miR-24 interaction and associates with heart failure mortality. The Journal of clinical investigation. 2018;128(3):1154-63. doi:10.1172/jci95710.
11. Huber M, Treszl A, Wehland M, et al. Genetic variants implicated in telomere length associated with left ventricular function in patients with hypertension and cardiac organ damage. Journal of molecular medicine. 2012;90:1059-67. doi:10.1007/s00109-012-0874-3.
12. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, et al. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(3):251-8. doi:10.1007/s10557-011-6307-7.
13. Ahmed ST, Nasir MI, Amir KF, et al. Spectrum of AGT (M235T) rs699 and AGTR1 (A1166C) rs5186 gene variants and its association with coronary artery disease in Pakistani patients. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2025;41(4):1151. doi:10.12669/pjms.41.4.9993.
14. Tran AV, Nguyen AP, Tran PT, et al. The prognostic value of AGTR1 A1166C gene polymorphism in all-cause mortality and heart failure in patients with acute myocardial infarction. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2025;26:14703203241312627. doi:10.1177/14703203241312627.
15. Jia X, Meng L, Tang W, et al. Impact of the gene polymorphisms in the renin-angiotensin system on cardiomyopathy risk: A meta-analysis. Plos one. 2024;19(1):0295626. doi:10.1371/journal.pone.0295626.
16. Mishra A, Srivastava A, Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. Indian heart journal. 2015;67(3):214-21. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.013.
17. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, Mittal R, Mittal B. Genetics of Left Ventricular Dysfunction in Coronary Artery Disease. In Biomedical Research, Medicine, and Disease, 2023, pp. 167-202. ISBN: 9781003220404. doi:10.1201/9781003220404-16.
18. Lozhkina NG, Mukaramov I, Maksimov VN. Some genetic markers of risk for post-infarction heart failure. Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse". 2023;25(2):65-70. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Мукарамов И., Максимов В.Н. Некоторые генетические маркеры риска постинфарктной сердечной недостаточности. Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023;25(2):65-70. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-65-70.
19. Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV, et al. Association of angiotensin metabolism gene polymorphisms with left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension. Pacific Medical Journal. 2023;(1):44-9. (In Russ.) Калинин Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. и др. Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;(1):44-9. doi:10.34215/1609-1175-2023-1-44-49.
20. Hart RK, Fokkema IFAC, DiStefano M, et al. HGVS Nomenclature 2024: improvements to community engagement, usability, and computability. Genome Med. 2024;16(1):149. doi:10.1186/s13073-024-01421-5.
21. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet. 2005;365:671-9. doi:10.1016/s0140-6736(05)17947-1.
22. Gorban AN, Zinovyev A. Principal manifolds and graphs in practice: from molecular biology to dynamical systems. International Journal of Neural Systems. 2010;20(3):219-32. doi:10.1142/s0129065710002383.
23. Chacon M, Levano H, Allende H, et al. Detection of Gene Expressions in Microarrays by Applying Iteratively Elastic Neural Net, In: B. Beliczynski et al. (Eds.), Lecture Notes

- in Computer Sciences, Vol. 4432. Springer: Berlin — Heidelberg. 2007, pp. 355-63. ISBN: 9783540716297. doi:10.1007/978-3-540-71629-7-40.
24. Shaban H, Tavoularis S. Measurement of gas and liquid flow rates in two-phase pipe flows by the application of machine learning techniques to differential pressure signals. *International Journal of Multiphase. Flow.* 2014;67:106-17. doi:10.1016/j.ijmultiphaseflow.2014.08.012.
 25. Resta M. Computational Intelligence Paradigms in Economic and Financial Decision Making. Series Intelligent Systems Reference Library. Volume 99. Springer International Publishing. Switzerland, 2016. ISBN: 9783319214405, doi:10.1007/978-3-319-21440-5.
 26. Zinovyev A. Data visualization in political and social sciences, In: SAGE "International Encyclopedia of Political Science", Badie B, Berg-Schlosser D, Morlino LA. (Eds.), 2011. ISBN: 9781412994163.
 27. Resta M. Portfolio optimization through elastic maps: Some evidence from the Italian stock exchange, Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems, Apolloni B, Howlett RJ, Jain L. (eds.), Lecture Notes in Computer Science, Vol. 4693, Springer: Berlin — Heidelberg, 2010, pp. 635-41. ISBN: 9783540748274, doi:10.1007/978-3-540-74827-4-80.
 28. Gorban AN, Zinovyev AY. Principal Graphs and Manifolds, In: Handbook of Research on Machine Learning Applications and Trends: Algorithms, Methods and Techniques, Olivas ES, et al. Eds. Information Science Reference, IGI Global: Hershey, PA, USA, 2009. 28-59. doi:10.4018/978-1-60566-766-9.ch002.
 29. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning, A Laboratory Manual (Second Edition). Vol. 1, 2 and 3. New York: Cold spring harbor laboratory press, 1989. doi:10.1002/jobm.3620300824.
 30. Aronov DM. Cardiorehabilitation and secondary prevention. Moscow: GEOTAR-media, 2021. p.464. (In Russ.) Аронов Д. М. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2021. с. 464. ISBN: 978-5-9704-6218-8. doi:10.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464.
 31. Boudreau RL, Spengler RM, Skeie JM, et al. No longer silent: a synonymous coding SNP modifying a novel microRNA-24: SCN5A interaction associates With Non-arrhythmic death in heart failure. *Circulation.* 2015;132(suppl_3):A17984-A17984. doi:10.1161/circ.132.suppl_3.17984.
 32. Boudreau RL, Zhang X, McLendon JM, et al. Abstract 271: Reduced expression of the cardiac sodium channel Nav1. 5 triggers enhanced fatty acid metabolism and oxidative stress. *Circulation research.* 2019;125(Suppl_1):A271-A271. doi:10.1161/res.125.suppl_1.271.
 33. Patel KK, Venkatesan C, Abdelhalim H, et al. Genomic approaches to identify and investigate genes associated with atrial fibrillation and heart failure susceptibility. *Human genomics.* 2023;17(1):47. doi:10.1186/s246-023-00498-0.
 34. Lee D, Gunamalai L, Kannan J, et al. Massively parallel reporter assays identify functional enhancer variants at QT interval GWAS loci. *BioRxiv.* 2025. doi:10.1101/2025.03.11.642686.
 35. Dean L, Kane M. Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2017 Apr 4 [updated 2025 Jan 17]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries [Internet].* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 28520381.
 36. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, et al. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;169:115869. doi:10.1016/j.biopha.2023.115869.
 37. Svekliina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved ejection fraction heart failure. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):15-24. (In Russ.) Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колубаева С.Н. и др. Метаболические биомаркеры у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Сахарный диабет.* 2024;27(1):15-24. doi:10.14341/DM13028.
 38. Liu H, Xian X, Li C, et al. Single Nucleotide Polymorphisms Related to Telomere Length Predispose for Coronary Heart Disease in Chinese Han Population. *Research Square Platform LLC.* doi:10.21203/rs.3.rs-4006199/v1.
 39. Jinesh S, Özüpek B, Aditi P. Premature aging and metabolic diseases: the impact of telomere attrition. *Frontiers in Aging.* 2025;6:1541127. doi:10.3389/fragi.2025.1541127.
 40. Delgado-Losada ML, Bouhaben J, Arroyo-Pardo E, et al. Loneliness, depression, and genetics in the elderly: Prognostic factors of a worse health condition? *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022;19(23):15456. doi:10.3390/ijerph192315456.
 41. Metaxa S, Missouris C, Mavrogianni D, et al. Polymorphism Gln27Glu of $\beta 2$ Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6): 618-23. doi:10.2174/1570161115666170919180959.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, Новосибирская область, 630089, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Bogatkov St., 175/1 B, Novosibirsk, Novosibirsk Region, 630089, Russia.

Генетические особенности пациентов с ремоделированием левого желудочка после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST

Кузьмичев К. В.^{1,2}, Починка И. Г.^{1,2}, Фролов А. А.^{1,2}, Будкина М. Л.^{1,2}, Щелчкова Н. А.¹, Першин В. И.¹, Предеина И. В.¹, Максимова Н. С.¹

Цель. Выявить генетические особенности у пациентов с ремоделированием левого желудочка (РЛЖ) после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМнST), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству с достижением реперфузии.

Материал и методы. В одностороннее наблюдательное исследование включено 40 больных ИМнST, успешно подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов определялись однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, коагуляционного каскада, функции тромбоцитов, функции эндотелия и метаболизма фолатов. В ходе наблюдения пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на 1-3 и 7-14 сут., а также через 12-15 мес. Наличие РЛЖ устанавливалось на основании: 1) комбинированного ЭхоКГ-критерия: снижение фракции выброса левого желудочка <50%, увеличение его конечного диастолического объёма ≥20% или конечного систолического объёма ≥15% по данным сравнения последнего и первого ЭхоКГ; или на основании 2) клинического критерия: госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. На последний визит смогли явиться 24 пациента, сформировавших группы сравнения и контроля по 12 человек в каждой. Медиана наблюдения составила 392 [383; 406] дня.

Результаты. Статистически значимые межгрупповые различия были выявлены для двух полиморфизмов: rs5370 и rs1126643. В группе пациентов с РЛЖ частота генотипа GG rs5370 составила 91% (n=10) vs 40% (n=4) в группе контроля (p=0,024); частота генотипа CC rs1126643-67% (n=8) vs 8% (n=1), соответственно (p=0,009). Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что референсные генотипы GG ОНП rs5370 и CC ОНП rs1126643 могут быть ассоциированы с повышенным риском развития РЛЖ у больных ИМнST с достигнутой реперфузией, в то время как носительство альтернативного аллеля (как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии) как минимум в одном из указанных локусов имело протективное значение.

Заключение. Референсные генотипы GG ОНП rs5370 и CC ОНП rs1126643 могут являться частью генетической предрасположенности к РЛЖ у больных ИМнST с успешной реперфузией. Полученные данные не являются исчерпывающими и требуют проверки в ходе более масштабных исследований.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, успешная реперфузия, постинфарктное ремоделирование левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, rs5370, rs1126643.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия.

Кузьмичев К. В.* — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, врач отделения кардиологии № 2, ORCID: 0000-0002-1513-0313, Починка И. Г. — д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, зав. отделением кардиологии № 1, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Фролов А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королёва, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7228-7563, Будкина М. Л. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-4025-2267, Щелчкова Н. А. — к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова, ORCID: 0000-0001-6398-4746, Першин В. И. — руководитель отдела молекулярно-клеточных технологий ЦНИЛ ИФМ, ORCID: 0000-0003-2151-4345, Предеина И. В. — биолог лаборатории молекулярно-генетической экспертизы ЦМиАБТ ИФМ, ORCID: 0009-0008-9023-7592, Максимова Н. С. — руководитель лаборатории молекулярно-генетической экспертизы ЦМиАБТ ИФМ, ORCID: 0000-0002-4011-899X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kir2010k@yandex.ru

ИМнST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, РЛЖ — ремоделирование левого желудочка, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, ET-1 — эндотелин-1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 05.02.2025

Рецензия получена 21.02.2025

Принята к публикации 21.05.2025



Для цитирования: Кузьмичев К. В., Починка И. Г., Фролов А. А., Будкина М. Л., Щелчкова Н. А., Першин В. И., Предеина И. В., Максимова Н. С. Генетические особенности пациентов с ремоделированием левого желудочка после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6284. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6284. EDN: KINCDQ

Genetic characteristics of patients with left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction

Kuzmichev K. V.^{1,2}, Pochinka I. G.^{1,2}, Frolov A. A.^{1,2}, Budkina M. L.^{1,2}, Shchelchkova N. A.¹, Pershin V. I.¹, Predeina I. V.¹, Maksimova N. S.¹

Aim. To identify genetic characteristics of patients with left ventricular remodeling (LVR) after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with reliable reperfusion.

Material and methods. This single-center observational study included 40 patients with STEMI who successfully underwent PCI. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in the renin-angiotensin-aldosterone system, coagulation cascade, platelet function, endothelial function, and folate metabolism were determined using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) with commercial

kits. During follow-up, patients underwent echocardiography on days 1-3 and 7-14, as well as after 12-15 months. LVR was established according to following criteria: 1) combined echocardiographic criterion: a decrease in the left ventricular (LV) ejection fraction <50%, an increase in LV end-diastolic volume ≥20% or end-systolic volume ≥15% based on a comparison of the last and first echocardiography or 2) a clinical criterion: hospitalization for decompensated heart failure. Twenty-four patients attended the final visit, forming comparison and control groups of 12 each. The median follow-up was 392 [383; 406] days.

Results. Significant intergroup differences were identified for two following polymorphisms: rs5370 and rs1126643. In the group of patients with LVR, the frequency of rs5370 GG genotype was 91% (n=10) versus 40% (n=4) in the control group (p=0,024); the frequency of rs1126643 CC genotype was 67% (n=8) versus 8% (n=1), respectively (p=0,009). Multivariate regression analysis revealed that the reference rs5370 GG and rs1126643 CC genotypes may be associated with an increased risk of LVR in STEMI patients with achieved reperfusion, while carriage of an alternative allele (both homozygous and heterozygous) in at least one of these loci was protective.

Conclusion. The reference rs5370 GG and rs1126643 CC genotypes may be part of a genetic predisposition to LVR in STEMI patients with successful reperfusion. These data are not exhaustive and require verification in larger studies.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, successful reperfusion, postinfarct left ventricular remodeling, heart failure, rs5370, rs1126643.

Relationships and Activities: none.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; ²City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod, Russia.

Kuzmichev K.V.* ORCID: 0000-0002-1513-0313, Pochinka I.G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Frolov A.A. ORCID: 0000-0001-7228-7563, Budkina M.L. ORCID: 0000-0002-4025-2267, Shchelchkova N.A. ORCID: 0000-0001-6398-4746, Pershin V.I. ORCID: 0000-0003-2151-4345, Predeina I.V. ORCID: 0009-0008-9023-7592, Maksimova N.S. ORCID: 0000-0002-4011-899X.

*Corresponding author: kir2010k@yandex.ru

Received: 05.02.2025 **Revision Received:** 21.02.2025 **Accepted:** 21.05.2025

For citation: Kuzmichev K.V., Pochinka I.G., Frolov A.A., Budkina M.L., Shchelchkova N.A., Pershin V.I., Predeina I.V., Maksimova N.S. Genetic characteristics of patients with left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6284. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6284. EDN: KINCDQ

Ключевые моменты

- Референсные генотипы GG варианта rs5370 и CC варианта rs1126643 могут являться частью генетической предрасположенности к ремоделированию левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST с успешной реперфузией.
- Выявленные полиморфизмы могут указывать на новые молекулярные механизмы, лежащие в основе постинфарктного ремоделирования левого желудочка, и могут определить потенциальные терапевтические цели.

Внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в качестве рутинного метода достижения реперфузии у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ) значительно улучшило как ближайший, так и отдаленный прогноз данных пациентов [1]. Тем не менее ИМпСТ остаётся одной из самых частых причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой и умеренно низкой фракцией выброса (ФВ) [2]. В основе манифестации и прогрессирования ХСН лежит постинфарктное ремоделирование левого желудочка (РЛЖ), которое определяется консенсусным документом [3] как комплекс изменений экспрессии генома, а также ультраструктуры миокарда (на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях), проявляющихся в изменении размера, формы и функции сердца в ответ на его повреждение. В рамках сложного патогенеза РЛЖ можно условно выделить следующие механизмы: клеточная смерть и регенерация, ишемически-реперфузионное повреждение и оксидативный стресс, воспаление, изменение энергетического и кальциевого метаболизма, нейрогормональная активация, кардиоренальные взаимо-

Key messages

- The reference rs5370 GG and rs1126643 CC genotypes may be part of a genetic predisposition to left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with successful reperfusion.
- The identified polymorphisms may indicate new molecular mechanisms underlying post-infarction left ventricular remodeling and may identify potential therapeutic targets.

отношения, гипертрофия и фиброз, изменение геометрии сердца [4].

Отчасти относительно высокая частота развития РЛЖ и ХСН связана с недостижением полной реперфузии миокарда вследствие развития феномена коронарной микрососудистой обструкции, осложняющего ~5-10% процедур ЧКВ [5]. С другой стороны, даже при успешной реперфузии и сходном клиническом профиле пациентов наблюдается неоднородность в отношении их отдалённых исходов, что предполагает участие генетических факторов в процессах РЛЖ.

В дореперфузионную эпоху закономерно, в контексте обоснования применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с ХСН, внимание уделялось полиморфизмам данного гена *ACE D/I* [6]. С развитием реперфузионных технологий и генетических исследований поиск продолжился среди других генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: *AGT* (rs699) [7], *NR3C2* (rs2070950 и rs4635799) [8].

Также в настоящее время активно изучаются одонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов, тесно вовлечённых в процесс формирования фиброзных изменений в миокарде. Например, ОНП матриксных металлопротеиназ *MMP-20* (rs2245803) [9], *MMP-3* (5A/6A) [10], *MMP-1* (G-1607GG) [11], *MMP-9*

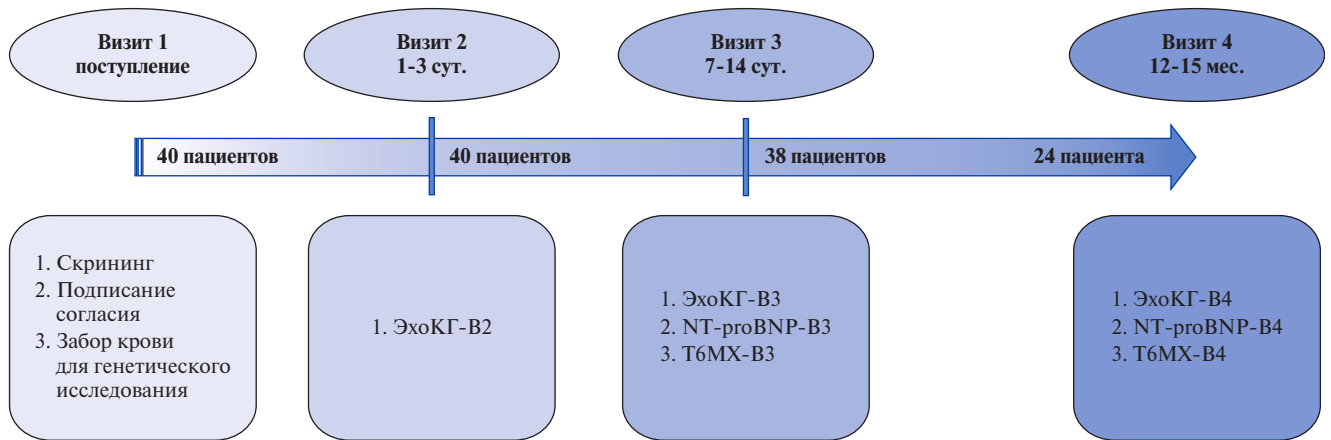


Рис. 1. Дизайн исследования и прохождение пациентов.

Сокращения: T6MX — тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

(rs3918242) [12], а также системы воспаления и ангиогенеза: *VEGFD* (rs4830939) [13], *LGALS-3* (rs2274273 и rs17128183) [14].

Тем не менее список ОНП, ассоциированных с процессами постинфарктного РЛЖ, не полон. Часть работ опирается на данные, полученные ещё в до-реперфузионную эпоху; другие же — не исследовали роль ОНП в процессах РЛЖ в контексте полноты достижения реперфузии миокарда. Данные генетической эпидемиологии свидетельствуют о том, что множественные геномные локусы оказывают плеiotропное действие на факторы риска. Поэтому изучение множественных ОНП в оценке полигенного вклада риска развития осложнений ИБС является актуальной задачей и может стать новым инструментом для улучшения прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, в частности РЛЖ у больных ИМпСТ [15].

Цель: выявить генетические особенности у пациентов с РЛЖ после ИМпСТ, подвергнутых ЧКВ с достоверным достижением реперфузии.

Материал и методы

Дизайн исследования

Работа является субанализом исследования "Генетические детерминанты синдрома коронарной микрососудистой обструкции при ЧКВ" (clinicaltrials.gov, nct05355532) и носит пилотный характер.

Проведено одноцентровое наблюдательное исследование. Критерии включения: 1) наличие ИМпСТ, 2) выполнение ЧКВ в течение первых 48 ч от начала симптомов, 3) успешная реперфузия. В свою очередь, критериями успешной реперфузии были: кровотоки в инфаркт-ответственной артерии (ИОА) 3 балла по шкале TIMI flow grade и перфузия миокарда ≥ 2 баллов по шкале Myocardial blush grade. Всего было включено 40 больных.

Визит 1 проводился непосредственно после выполнения ЧКВ и включал скрининг, подписание информированного согласия и забор крови для генетического исследования. Визит 2 включал выполнение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ-B2) на 1-3 сут. после ЧКВ. На визите 3 (7-14 сут. после ЧКВ) проводились: ЭхоКГ (ЭхоКГ-B3), тест 6-мин ходьбы (T6MX-B3) и исследование N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP-B3). Визит 4 выполнялся через 12-15 мес. после выписки из стационара и включал следующие исследования: ЭхоКГ-B4, T6MX-B4 и NT-proBNP-B4.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России (протокол № 5 от 08.04.2022). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Анализируемые показатели и исходы

Наличие РЛЖ устанавливалось на основании: 1) комбинированного ЭхоКГ критерия: снижение ФВ левого желудочка $< 50\%$, увеличение его конечного диастолического объема $\geq 20\%$ или конечного систолического объема $\geq 15\%$ по данным сравнения ЭхоКГ-B4 с ЭхоКГ-B2; или на основании 2) клинического критерия: госпитализация по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Таким образом, наличие РЛЖ могло быть установлено только у пациентов, прошедших все 4 визита. Летальный исход на госпитальном этапе зафиксирован у 2 пациентов, а в течение периода наблюдения после выписки — ещё у 1 больного. На визит 4 явились 24 пациента. Медиана наблюдения составила 392 [383; 406] дня.

Таблица 1

Характеристика исследуемых полиморфизмов и предполагаемый механизм в патогенезе ремоделирования

Ген, вариант, rsID	Продукт экспрессии гена	Хромосомная позиция (GRCh38)	Тип варианта
Нейрогормональная активация			
AGT 704T>C, rs699	Ангиотензиноген	chr1:230710048	Экзонный миссенс Met235Thr
AGT 521C>T, rs4762		chr1:230710231	Экзонный миссенс Thr174Met
AGTR1 1166A>C, rs5186	Рецептор к ангиотензину II 1 типа	chr3:148742201	Нетранслируемый 3'-регион (3'-UTR)
AGTR2 1675G>A, rs1403543	Рецептор к ангиотензину II 2 типа	chrX:116170939	Интронный
CYP11B2 -344C>T, rs1799998	Альдостерон-синтаза	chr8:142918184	Межгенный (2KB upstream)
Кардиоренальные взаимоотношения			
ADD1 1378G>T, rs4961	Альфа-аддуцин	chr4:2904980	Экзонный миссенс Gly460Trp
Воспаление и фиброз			
GNB3 825C>T, rs5443	Гуанин нуклеотид-связывающий белок бета-3	chr12:6845711	Экзонный сайленс Ser275Ser
F2 20210G>A, rs1799963	Протромбин	chr11:46739505	Нетранслируемый 3'-регион (3'-UTR)
F5 1691G>A, rs6025	Фактор V (проакцелерин)	chr1:169549811	Экзонный миссенс Arg506Gln
F7 10976G>A, rs6046	Фактор VII (проконвертин)	chr13:113118845	Экзонный миссенс Arg353Gln
F13A1 103G>T, rs5985	Фактор XIII (фибриназа)	chr6:6318562	Экзонный миссенс Val34Leu
FGB -455G>A, rs1800790	Фибриноген	chr4:154562556	Межгенный (2KB upstream)
ITGA2 807C>T, rs1126643	Интегрин альфа-2	chr5:53051539	Экзонный сайленс Phe253Phe
ITGB3 1565T>C, rs5918	Интегрин бета-3	chr17:47283364	Экзонный миссенс Leu59Pro
PAI1 -6755G>4G, rs1799762	Ингибитор-1 активатора плазминогена	chr7:101126426-101126429	Межгенный (2KB upstream)
Ишемически-реперфузионное повреждение и оксидативный стресс			
MTHFR 677C>T, rs1801133	Метилен-тетрагидрофолат-редуктаза	chr1:11796321	Экзонный миссенс Ala222Val
MTHFR 1298A>C, rs1801131		chr1:11794419	Экзонный миссенс Glu429Ala
MTR 2756A>G, rs1805087	Метионин-синтаза	chr1:236885200	Экзонный миссенс Asp919Gly
MTRR 66A>G, rs1801394	Метионин-синтаза-редуктаза	chr5:7870860	Экзонный миссенс Ile22Met
EDN 594G>T, rs5370	Эндотелин	chr6:12296022	Экзонный миссенс Lys198Asn
NOS3 -786T>C, rs2070744	Эндотелиальная синтаза оксида азота	chr7:150992991	Интронный
NOS3 894G>T, rs1799983		chr7:150999023	Экзонный миссенс Glu298Asp

Примечание: по данным курируемой базы dbSNP.

Дизайн исследования и данные по прохождению пациентов представлены на рисунке 1.

Генетическое исследование

С учётом обсуждаемых патофизиологических механизмов РЛЖ были выбраны 22 ОНП, доступных для определения в рутинной клинической практике. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad) определялись ОНП с помощью коммерческих наборов "SNP-Экспресс-Кардиогенетика" Lys198Asn гена *EDN1* (Литех), а также "КардиоГенетика Гипертония", "Кардиогенетика Тромбофилия" и "Генетика метаболизма фолатов" (ДНК-технология). Характеристика исследуемых ОНП представлена в таблице 1.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведён с помощью пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft) и MedCalc (MedCalc Software Ltd). С учётом малого размера выборки использовались непараметрические методы статистики. Для сравнения номинальных признаков применялся критерий Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера, если ожидаемые час-

тоты были больше или меньше 5, соответственно. Для сравнения количественных и ранговых переменных использовался тест Манна-Уитни. Оценка соответствия распределения частот генотипов ОНП закону Харди-Вайнберга, неравновесности сцепления между ОНП, а также дополнительный анализ ассоциации генотипов с риском развития РЛЖ проводились с помощью web-ресурса SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). ОНП считались находящимися в неравновесном сцеплении при показателях $D' \geq 0,7$ и $r^2 \geq 0,7$.

Контроль конфаундеров осуществлялся в рамках построения модели логистической регрессии. Для выявления мультиколлинеарных факторов оценивался коэффициент инфляции дисперсии (VIF), при его значении >5 эффект мультиколлинеарности переменной считался значимым.

Результаты

В соответствии с принятыми критериями наличие РЛЖ было подтверждено у 12 пациентов, которые составили группу "РЛЖ+". Соответственно, у 12 больных

Таблица 2

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	РЛЖ- (n=12)	РЛЖ+ (n=12)	p-value
Демографические и антропометрические данные			
Пол: мужчины/женщины	83/17 (10/2)	83/17 (10/2)	1
Возраст, лет	62 [57; 65]	66 [63; 70]	0,11
ИМТ, кг/м ²	28 [24; 30]	31 [27; 32]	0,13
Коронарная анатомия			
SYNTAX score, баллы	15 [7,5; 19]	23 [21,5; 28]	0,0017
SYNTAX score ИОА, баллы	6 [3,8; 8,5]	18 [12; 20,5]	<0,001
ПНА является ИОА	25 (3)	83 (10)	0,012
Выраженность коллатералей по шкале Rentrop, баллы	0,5 [0; 2]	1 [0; 1]	0,4
Размер тромба по шкале TIMI thrombus grade, баллы	2,5 [1; 4,5]	3,5 [1,5; 5]	0,8
Характеристика ОКС			
Время симптом-баллон, часы	5,5 [3; 10,5]	4,3 [3,8; 8,8]	0,84
ТЛТ	17 (2)	8 (1)	1
Пиковый тропонин I, нг/мл	9,3 [3,4; 47]	24,3 [12,8; 50]	0,09
ЧСС, уд./мин	68 [56; 74]	89 [78; 105]	<0,001
Максимальный креатинин, мкмоль/л	94,5 [88,8; 113,3]	126,6 [101,3; 181,7]	0,017
ЭхоКГ-B2			
ФВ, %	51 [46; 56]	43 [34; 46]	0,005
КДО, мл	114 [101; 125]	105 [83; 132]	0,96
GLS, %	-16 [-17,6; -13,7]	-8 [-11,8; -5,6]	<0,001
ЭхоКГ-B3			
ФВ, %	54 [51; 59]	49 [41; 52]	0,035
КДО, мл	121 [109; 135]	142 [121; 145]	0,28
GLS, %	-16,8 [-18,2; -15,9]	-11,6 [-13,5; -11,3]	<0,001
ЭхоКГ-B4			
ФВ, %	57 [53; 61]	46 [43; 54]	0,002
КДО, мл	110 [70; 131]	143 [131; 164]	0,002
GLS, %	-18 [-19; -16]	-11 [-14; -9]	0,001
LAEDV index, мл/м ²	39 [33; 44]	47 [41; 55]	0,027
E/A	0,9 [0,8; 1,2]	0,8 [0,7; 1,1]	0,55
E/E` med	9,6 [6; 12,1]	11 [7,8; 18,1]	0,32
E/E` lat	7,5 [4,5; 9,6]	8,4 [7,2; 12,6]	0,24
TR maxPG, мм рт.ст.	23 [20; 27]	29 [24; 38]	0,1
Сердечные биомаркеры			
NT-proBNP-B3, пг/мл	330 [63; 531]	834 [477; 1758]	0,006
NT-proBNP-B4, пг/мл	32 [18; 243]	416 [155; 555]	0,002
Функциональные пробы			
T6MX-B3, м	420 [400; 490]	450 [350; 458]	0,93
T6MX-B4, м	483 [468; 510]	395 [320; 443]	0,77
ФК ХСН на визите 4	1	75 (9)	0,6
	2	17 (2)	
	3	8 (1)	
	4	0	

Примечание: данные представлены в виде процентных долей и абсолютных значений —% (n) или медианы и интерквартильного интервала — Me [Q1; Q3].

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, КДО — конечный диастолический объем, ОКС — острый коронарный синдром, ПНА — передняя нисходящая артерия, РЛЖ — ремоделирование левого желудочка, Т6MX — тест 6-минутной ходьбы, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), E/A — отношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу, E/E` med и lat — отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу в медиальных и латеральных сегментах, LAEDV index — индексированный объем левого предсердия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TR maxPG — пиковый градиент трикуспидальной регургитации.

Таблица 3

Распределение генотипов ОНП генов *EDN1* и *ITGA2* в сравниваемых группах

ОНП, модель	Генотип	РЛЖ+	РЛЖ-	P-value
rs5370, кодоминантная	GG	91 (10)	40 (4)	0,043
	GT	9 (1)	50 (5)	
	TT	0	10 (1)	
rs5370, доминантная	GG	91 (10)	40 (4)	0,024
	GT/TT	9 (1)	60 (6)	
rs1126643, кодоминантная	CC	66,7 (8)	8,3 (1)	0,024
	CT	16,7 (2)	58,3 (7)	
	TT	16,7 (2)	33,3 (4)	
rs1126643, доминантная	CC	67 (8)	8 (1)	0,009
	CT/TT	33 (4)	92 (11)	

Примечание: данные представлены в виде процентных долей и абсолютных значений — % (n).

Сокращения: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, РЛЖ — ремоделирование левого желудочка.

Таблица 4

Сводные данные по логистической регрессионной модели

Регрессор	B	SE	Wald	ОШ	95% ДИ	p-value
Аддитивная модель: генотип GG rs5370 + CC rs1126643	-2,59	1,05	6,09	0,075	0,01-0,59	0,014
Константа	2,46	1,14	4,67	—	—	0,03

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, SE — стандартная ошибка (standard error).

Таблица 5

Распределение наблюдаемых и ожидаемых частот аллелей

Аллель	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p-value
	%	n	%	n	
rs5370					
G	84	62	80,3	59	0,67
T	16	12	19,7	15	
rs1126643					
C	63	49	60,8	47	0,64
T	37	29	39,2	31	

за время наблюдения не было выявлено признаков РЛЖ, и они составили группу "РЛЖ-".

Детальная сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Сравниваемые группы РЛЖ+ и РЛЖ- не выявляли статистически значимых различий по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сахарного диабета и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также лекарственной терапии до включения в настоящее исследование.

В отношении коронарной анатомии пациенты с РЛЖ+ по сравнению с больными группы РЛЖ- характеризовались более выраженным атеросклеротическим поражением, оценённым по SYNTAX score, как в целом: 23 [21,5; 28] vs 15 [7,5; 19] баллов ($p=0,0017$), — так и в бассейне ИОА: 18 [12; 20,5] vs 6 [3,8; 8,5] баллов ($p<0,001$). В качестве ИОА у данных пациентов также чаще выступала передняя нисходя-

щая артерия: 83% vs 25% ($p=0,012$). При этом статистически значимых различий между сравниваемыми группами по выраженности коллатералей и размеру тромба ИОА выявлено не было.

При оценке параметров, отражающих тяжесть инфаркта, обращали на себя внимание в группе РЛЖ+ тенденция к тахикардии: 89 [78; 105] vs 68 [56; 74] уд./мин ($p<0,001$), — и более высокие уровни максимально зафиксированного креатинина: 126,6 [101,3; 181,7] vs 94,5 [88,8; 113,3] мкмоль/л ($p=0,017$). Примечательно, что значения пикового тропонина I также были выше в группе РЛЖ+, однако данные различия находились на уровне статистической тенденции ввиду цензурирования справа на отметке 50 нг/мл в силу ограничений лабораторного анализатора. Рутинно доступные маркеры воспаления в группах сравнения (уровни лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов) были сопоставимы ($p>0,05$).

По данным ЭхоКГ группа РЛЖ+ характеризовалась более низкой систолической функцией левого желудочка, оцениваемой по ФВ и глобальной продольной деформации как по данным ЭхоКГ-В2, так и ЭхоКГ-В3. При этом доли пациентов со сниженными показателями ФВ <50% и глобальной продольной деформации <|-16|% составили соответственно в группах РЛЖ+ vs РЛЖ-: 92% vs 33% ($p=0,009$) и 62% vs 38% ($p=0,036$) по ЭхоКГ-В2, а также 56% vs 10% ($p=0,005$) и 70% vs 30% ($p=0,011$) по ЭхоКГ-В3.

Результаты Т6МХ-В3 и Т6МХ-В4 в исследуемых группах не различались, в то время как уровень NT-proBNP оказался статистически значимо выше в группе РЛЖ+ на визите 3: 834 [477; 1758] vs 330 [63; 531] пг/мл, $p=0,006$ — и на визите 4: 416 [155; 555] vs 32 [18; 243] пг/мл, $p=0,002$.

Не было выявлено межгрупповых различий по частотам регулярного приёма в течение периода наблюдения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибитора рецепторов ангиотензина и неприлизина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа в отдельности или в составе одобренной квадротерапии ХСН как при условии снижения ФВ <50%, так и при условии сохранной ФВ ($p>0,05$).

Частоты генотипов исследуемых полиморфизмов в сравниваемых группах находились в равновесии Харди-Вайнберга ($p>0,05$), за исключением rs1403543 и rs1799983. Были проанализированы возможные ассоциации оставшихся ОНП с РЛЖ по пяти различным моделям (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Статистически значимые межгрупповые различия были продемонстрированы для двух ОНП: rs5370 и rs1126643. В обоих случаях наименьший критерий Акаике имела доминантная модель, а аллелью риска являлся референсный. Распределение генотипов обсуждаемых ОНП представлено в таблице 3.

Оба ОНП находились в равновесном сцеплении ($D'=0,36$, $r^2=0,2$) и были объединены в рамках аддитивной модели.

С целью контроля конфаундеров пол, возраст, а также переменные, продемонстрировавшие статистически значимые различия при однофакторном анализе, были включены в модель логистической регрессии. Среди упомянутых переменных выявлено 3 фактора, характеризующих коронарную анатомию: SYNTAX score, SYNTAX score ИОА и вовлечение передней нисходящей артерии в качестве ИОА. Для снижения избыточности оценок предпочтение было отдано SYNTAX score как интегральному показателю тяжести и распространенности атеросклеротического поражения.

В результате пошаговой перестройки модели обратным методом Вальда с исключением была подтверждена роль ОНП rs5370 и rs1126643 в рамках аддитивной модели в качестве независимых предикторов, имеющих протективное значение в отношении развития РЛЖ (табл. 4). В целом модель характеризовалась высокой статистической значимостью ($p<0,001$).

Обсуждение

Всего в исследуемой группе было 37 генотипированных пациентов по ОНП rs5370 и 39 — по ОНП rs1126643. Ввиду диплоидности в первом случае суммарная абсолютная частота референсного и альтернативного аллелей составила 74, во втором — 78. Исходя из этого, на основе данных базы dbSNP о частоте встречаемости указанных аллелей в европейской популяции рассчитаны ожидаемые абсолютные частоты. Таким образом, фактическая частота аллелей в исследуемой выборке была сопоставима с европейской популяцией, $p>0,05$ (табл. 5).

Ген *EDN1* кодирует белок препроэндотелин-1 (pre-ET-1), являющийся неактивным предшественником эндотелина-1 (ET-1). Активация происходит ступенчато через образование 38-аминокислотной молекулы "big endothelin-1" под действием фурин-подобной протеазы и собственно конечного продукта, 21-аминокислотного пептида, при участии эндотелинпревращающего фермента. Весь процесс сопряжен с образованием различных побочных продуктов, например, C-концевого про-эндотелина-1 [16].

ET-1 реализует свое биологическое действие через рецепторы ET_A и ET_B. Стимуляция первого подтипа способствует вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и воспалительным изменениям. Напротив, связывание лиганда со вторым подтипом рецепторов стимулирует местную выработку оксида азота и удаление ET-1 из кровотока. Хотя в некоторых случаях ET_B также может опосредовать вазоконстрикцию, играя значимую роль в патогенезе, например, лёгочной артериальной гипертензии [17].

ET-1 и связанные с ним протеины (ввиду короткого периода полужизни активного ET-1) широко изучены как предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. развития и прогрессирования ХСН [18].

Имеется несколько исследований, демонстрирующих связь полиморфизмов гена *EDN1* с развитием ХСН [19, 20]. Однако данные статьи обнаруживают альтернативный аллель в качестве аллеля риска. Важно отметить, что первое исследование включало главным образом итальянских пациентов с ишемической кардиомиопатией и проведено в 2006г, до широкого внедрения рентгенэндоваскулярных методов реперфузии. Второе исследование изучало индийских пациентов с подтверждённым диагнозом дилатационной кардиомиопатии. В обоих работах можно допу-

стить участие механизмов развития РЛЖ, отличных от изучаемых в настоящем исследовании.

ОНП rs5370 характеризуется заменой аминокислоты лизин на аспарагин в положении 198 молекулы pre-proET-1, в то время как активная молекула ET-1 формируется из участка, расположенного между аминокислотными остатками 53 и 73. Таким образом, обсуждаемый ОНП не влияет на структуру зрелой молекулы ET-1 и точное функциональное значение данного варианта остается неизвестным. Предполагается, что rs5370 может находиться в неравновесном сцеплении с полиморфизмами регуляторных областей гена *EDN1*, например, -134 3A/4A [21].

ITGA2 кодирует альфа субъединицу гетеродимерного трансмембранного рецептора тромбоцитов к коллагену GPIIb-IIIa ($\alpha 2\beta 1$) [22]. ОНП rs1126643 приводит к сайленс мутации, не сопровождающейся изменением аминокислотной последовательности. Предполагается, что данный вариант может влиять на изменение плотности рецепторов на мембране тромбоцитов [23]. Исследований, указывающих на возможные ассоциации rs1126643 с риском постинфарктного РЛЖ и/или ХСН, в настоящее время нет. Тем не менее роль тромбоцитов и их рецепторов не ограничивается гемостазом. Имеются литературные данные об их участии в процессах воспаления, в частности, через взаимодействие $\alpha 2\beta 1$ -интегрина и матриксных металлопротеиназ [24].

Результаты многофакторного анализа демонстрируют независимую от клинических характеристик ассоциацию референсных генотипов GG ОНП rs5370 и CC ОНП rs1126643 с риском развития РЛЖ у больных ИМпСТ с достигнутой реперфузией, потенциально указывая на лежащие в его основе новые молекулярные механизмы. Однако полученные данные не могут

использоваться для создания релевантной прогностической модели в силу ограничений малой выборки. Также сложно оценить вклад частых ОНП в развитие фенотипа, т.к. по отдельности они вносят лишь небольшой вклад в итоговый фенотип. Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) позволяет проводить оценку вклада индивидуальных ОНП и создавать шкалы генетического риска с количественной оценкой полигенного вклада в развитие фенотипа РЛЖ. GWAS является активной областью исследований, и в будущем станет возможным создание более совершенных прогностических моделей, включающих большее количество полиморфизмов [15].

Ограничения исследования. Ограничения включают небольшой размер выборки, одноцентровой характер исследования и кандидатный подход к анализу генетических ассоциаций, что может ограничивать обобщаемость результатов.

Заключение

По результатам настоящего исследования впервые установлено, что референсные генотипы GG ОНП rs5370 и CC ОНП rs1126643 могут являться частью генетической предрасположенности к РЛЖ у больных ИМпСТ с успешной реперфузией. Полученные данные не являются исчерпывающими и требуют проверки в ходе более масштабных исследований. Тем не менее выявленные полиморфизмы могут указывать на новые молекулярные механизмы, лежащие в основе постинфарктного РЛЖ, и могут определить потенциальные терапевтические цели.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Giustino G, Mehran R, Dangas GD, et al. Characterization of the Average Daily Ischemic and Bleeding Risk After Primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1846-57. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.018.
- Jenca D, Melenovsky V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):222-37. doi:10.1002/ehf2.13144.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
- Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac223.
- Frolov AA, Frolov IA, Ulanova ND, et al. Phenotypes of coronary microvascular obstruction phenomenon (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):137-46. (In Russ.) Фролов А.А., Фролов И.А., Уланова Н.Д. и др. Фенотипы синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow), развивающегося в ходе выполнения чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):137-46. doi:10.20538/1682-0363-2023-4-137-146.
- Nagashima J, Musha H, So T, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after anteroapical infarction. *Clin Cardiol*. 1999;22(9):587-90. doi:10.1002/clc.4960220909.
- Zaliaduonyte-Peksiene D, Simonyte S, Lesauskaite V, et al. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: impact of clinical, echocardiographic parameters and polymorphism of angiotensinogen gene. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(3):286-93. doi:10.1177/1470320312471228.
- Braukylene R, Aldujeli A, Haq A, et al. Impact of Mineralocorticoid Receptor Gene NR3C2 on the Prediction of Functional Classification of Left Ventricular Remodeling and Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):12. doi:10.3390/ijerph20010012.
- Sokolova NA, Danshova MS, Govorin AV, et al. The Association of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases (-9, -12 and -20) and Collagen Type I Degradation Products With the Remodeling of the Left Ventricle in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2018;(3):13-9. (In Russ.) Соколова Н.А., Данышова М.С., Говорин А.В. и др. Ассоциация генных полиморфизмов матриксных МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(3):13-9. doi:10.18087/cardio.2018.3.10093. EDN: UNZKUB.
- Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(1):134-9. doi:10.1093/ajcp/aqv008.
- Martin TN, Penney DE, Smith JA, et al. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphisms and changes in left ventricular volume following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(8):1044-6. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.064.
- Watson C, Spiers JP, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):87. doi:10.1186/s12872-021-01860-7.

13. Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabova TR, et al. Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5733. (In Russ.) Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябова Т.Р. и др. Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5733. doi:10.15829/1560-4071-2024-5733. EDN: NVVJAF.
14. Djordjevic A, Dekleva M, Zivkovic M, et al. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Mol Biol Rep*. 2018;45(6):2227-36. doi:10.1007/s11033-018-4384-4.
15. Kucher AN, Nazarenko MS. Genetic factors of heart failure (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):38-43. (In Russ.) Кучер А.Н., Назаренко М.С. Генетические факторы сердечной недостаточности (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):38-43. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-38-43.
16. Kanai SM, Clouthier DE. Endothelin signaling in development. *Development*. 2023;150(24):dev201786. doi:10.1242/dev.201786.
17. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2016;16:491-502. doi:10.1038/s41569-019-0176-3.
18. Yeoh SE, Docherty KF, Campbell RT, et al. Endothelin-1, Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, and Effects of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2023;147(22):1670-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063327.
19. Colombo MG, Ciofini E, Paradossi U, et al. ET-1 Lys198Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. *Cardiology*. 2006;105(4):246-52. doi:10.1159/000092374.
20. Matsa LS, Sagurthi SR, Ananthapur V, et al. Endothelin 1 gene as a modifier in dilated cardiomyopathy. *Gene*. 2014;548(2):256-62. doi:10.1016/j.gene.2014.07.043.
21. Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, et al. Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res*. 2004;27(5):367-71. doi:10.1291/hypres.27.367.
22. Wu G, Xi Y, Yao L, et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2014;124(11):841-51. doi:10.3109/00207454.2013.879718.
23. Liu H, Xu Z, Gu H, et al. Common Variant in Glycoprotein Ia Increases Long-Term Adverse Events Risk After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e004496. doi:10.1161/JAHA.116.004496.
24. Saboor M, Ayub Q, Ilyas S, et al. Platelet receptors; an instrumental of platelet physiology. *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):891-6. doi:10.12669/pjms.293.3497.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Нижегородская область, 603950, БОКС-470, Россия; ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района Нижнего Новгорода, ул. Патриотов, д. 51, Нижний Новгород, Нижегородская область, 603018, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, 603950, BOX-470, Russia; City Clinical Hospital № 13, Patriotov St., 51, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod region, 603018, Russia.

Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции

Козик В. А.¹, Шпагина Л. А.¹, Шпагин И. С.¹, Минних С. В.^{1,2}, Локтина К. Е.¹, Максимов В. Н.^{1,2}

Цель. Оценить частоту обнаружения генотипов вариантов нуклеотидной последовательности rs1799752 гена *ACE* у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от степени тяжести новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. Всего в исследование было включено 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин, госпитализированных с диагнозом ОКС и указанием на перенесённую COVID-19 в анамнезе. Для всех пациентов проводились оценка степени тяжести перенесённой COVID-19 и вида штамма (Альфа, Дельта, Омикрон). При поступлении всем пациентам проводилась диагностика согласно протоколу обследования больных с ОКС, операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием, генетическое исследование rs1799752 гена *ACE* методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. В нашем исследовании чаще встречались пациенты, переболевшие штаммом Омикрон (87 пациентов, 73,7%). Тяжёлая степень тяжести перенесённой COVID-19 чаще регистрировалась при штамме Дельта — 7 человек (5,93%). При сравнении частот носительства генотипов rs1799752 гена *ACE* у больных с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19, получены статистически значимые различия ($p=0,043$). Носительство гетерозиготного генотипа ID регистрировалось чаще всего как среди амбулаторно лечившихся, так и среди госпитализированных пациентов. При разделении по полу, среди амбулаторно лечившихся мужчин и женщин, гетерозиготный вариант ID снова встречался чаще, так же как и среди женщин, госпитализированных с COVID-19.

Заключение. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вариант нуклеотидной последовательности, ген *ACE*, генетические маркеры, rs1799752.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт терапии

и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Козик В. А.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3446-8018, Шпагин И. С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Минних С. В. — ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, м.н.с., ORCID: 0000-0002-2472-181X, Локтина К. Е. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0855-6308, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики и биологии; профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiya90@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, *ACE* — ген ангиотензинпревращающего фермента, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 15.08.2025

Рецензия получена 08.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В., Локтина К. Е., Максимов В. Н. Поиск новых генетических маркеров у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6550. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6550. EDN: BZNCAP

Search for novel genetic markers in patients with acute coronary syndrome depending on the severity of prior coronavirus infection 2019

Kozik V. A.¹, Shpagina L. A.¹, Shpagin I. S.¹, Minnikh S. V.^{1,2}, Loktina K. E.¹, Maksimov V. N.^{1,2}

Aim. To assess the detection rate of genotypes of *ACE* rs1799752 nucleotide sequence variants in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. A total of 100 patients (50 men and 50 women) hospitalized with a diagnosis of ACS and prior COVID-19 were included in the study. COVID-19 severity and variant (Alpha, Delta, or Omicron) were assessed for all patients. Upon admission, all patients underwent diagnostic testing according to the ACS examination protocol, percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, and genetic testing of the *ACE* rs1799752 using polymerase chain reaction.

Results. In our study, patients with the Omicron variant were more frequently encountered ($n=87$, 73,7%). Severe COVID-19 was more often recorded with the Delta variant — 7 patients (5,93%). When comparing the carrier frequencies of the *ACE* rs1799752 genotype in patients with ACS depending on COVID-19 severity, significant differences were found ($p=0,043$). Carriage of the heterozygous ID genotype was recorded most frequently among both out- and inpatients. When sepa-

rated by sex, the heterozygous ID variant was again more common among outpatients, both men and women, as well as among women hospitalized with COVID-19.

Conclusion. The *ACE* rs1799752 (I/D) nucleotide sequence variant is associated with ACS in patients depending on COVID-19 severity.

Keywords: acute coronary syndrome, coronavirus disease 2019, COVID-19, nucleotide sequence variant, *ACE* gene, genetic markers, rs1799752.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute for Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kozik V. A.* ORCID: 0000-0001-7128-7887, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-3446-8018, Shpagin I. S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Minnikh S. V. ORCID: 0000-0002-

2472-181X, Loktina K. E. ORCID: 0000-0002-0855-6308, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: valiuta90@mail.ru

Received: 15.08.2025 Revision Received: 08.09.2025 Accepted: 16.09.2025

For citation: Kozik V. A., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Minnikh S. V., Loktina K. E., Maksimov V. N. Search for novel genetic markers in patients with acute coronary syndrome depending on the severity of prior coronavirus infection 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6550. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6550. EDN: BZNCAP

Ключевые моменты

- Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) чаще всего переносили новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) штамма Омикрон (2022г), а тяжелая степень тяжести COVID-19 чаще регистрировалась у пациентов, перенесших штамм Дельта.
- Вариант нуклеотидной последовательности ID rs1799752 гена *ACE* ассоциирован с риском развития ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19.
- Генетические маркеры могут являться предикторами развития ОКС у пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19.

Key messages

- Patients with acute coronary syndrome (ACS) were most likely to have Omicron (2022) coronavirus disease 2019 (COVID-19), while severe COVID-19 was more often observed in Delta variant.
- The *ACE* rs1799752 nucleotide sequence variant is associated with the risk of ACS in patients depending on the severity of their COVID-19.
- Genetic markers may be predictors of ACS in patients depending on COVID-19 severity.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая РНК-вирусом SARS-CoV-2, клинически может проявляться целым спектром симптомов — от высокой температуры тела и слабости до тяжелых респираторных и сердечно-сосудистых осложнений, а также полиорганной недостаточности, приводящих к летальному исходу [1]. Несмотря на то, что для преобладающего числа больных COVID-19 проходит без видимых последствий, у ряда пациентов после перенесенной COVID-19 регистрируют появление различных симптомов (нарастание одышки, астенический синдром (слабость), бессонница, учащенное сердцебиение и повышение артериального давления), сохраняющихся на протяжении длительного периода времени [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения после острой фазы COVID-19 у 10-20% пациентов развивается постковидный синдром — сохраняющиеся или впервые выявленные симптомы, наблюдаемые в течение нескольких месяцев и более [2, 3]. Следует отметить, что высокий риск госпитализации и летального исхода у лиц, перенесших COVID-19, связан с наличием артериальной гипертензии или других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 4, 5]. Более того, в скором времени ожидается рост числа впервые выявленных ССЗ у таких больных, что окажет негативное влияние не только на уровень заболеваемости и распространенности болезней системы кровообращения, но и на экономические прогнозы [1].

Острый коронарный синдром (ОКС) является одним из самых грозных сердечно-сосудистых событий,

приводящих к летальному исходу [6]. Недостаточная изученность особенностей клинического течения ОКС у больных, перенесших COVID-19, диктует необходимость поиска возможных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза у таких пациентов. На наш взгляд, одними из самых перспективных маркеров (предикторов) являются генетические. Ряд из них мы описали в наших предыдущих работах [7-9].

Поскольку одну из ключевых ролей в патогенезе COVID-19 играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, где ангиотензинпревращающий фермент катализирует синтез ангиотензина II из ангиотензина I, который, в свою очередь, связываясь с рецептором AT1, вызывает вазоконстрикцию, фиброз, воспаление и тромбоз, факторы, влияющие на экспрессию и функции компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут помочь спрогнозировать риск развития неблагоприятных событий у пациентов, перенесших COVID-19 [10].

В литературе описаны полиморфизмы гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), связанные с высоким риском развития артериальной гипертензии, ССЗ, почечной недостаточности и заболеваний лёгких [11]. Так, у лиц с генотипом D/D наблюдались самые высокие уровни *ACE* в крови. Такая повышенная экспрессия может объяснить более высокий риск ССЗ и респираторных заболеваний у лиц, гомозиготных по делеции (D) [11].

В одной из своих предыдущих работ мы выявили взаимосвязь между наличием варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена *ACE* и развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19 [7].

Таблица 1

Варианты штаммов перенесённой COVID-19 у пациентов с ОКС

Вариант штамма	n	%	p
Альфа	8	6,8	0,0001
Дельта	23	19,5	0,0009
Омикрон	87	73,7	0,0002

Таблица 2

Тяжесть течения COVID-19 в анамнезе у пациентов с ОКС

Вариант штамма	Легкая степень тяжести	%	Средняя степень тяжести	%	Тяжелая степень тяжести	%
Альфа	4	3,4	4	3,4	–	–
Дельта	–	–	16	13,6	7	5,9
Омикрон	86	72,9	1	0,85	–	–

Целью нашего нового исследования стало оценить частоту обнаружения генотипов ВНП rs1799752 гена *ACE* у пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19.

Материал и методы

Клинико-анамнестические характеристики

Дизайн исследования был разработан на основе дизайна, представленного в нашей ранее опубликованной работе [7], и адаптирован для текущей цели.

Исследуемая выборка включает 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин. Средний возраст мужчин составил $54,1 \pm 8,2$ лет, женщин — $58,7 \pm 5,2$ лет.

Всем пациентам проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием. Вмешательство выполнялось на ангиографической установке "CAS-10" (General Electric optima igs 330, США) с фиксацией изображения на компьютере [7].

Наличие перенесенной COVID-19 подтверждали повышенным уровнем IgG в крови и указанием в карте пациента информации о подтверждении диагноза ранее перенесенной COVID-19 с помощью результата теста полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критерии исключения из исследования [7]: терминальные стадии печеночной и почечной недостаточности, психические расстройства, алкогольный делирий, наркомания, онкопатология III-IV стадий, наличие вируса иммунодефицита человека.

Методика генотипирования инсерционного полиморфизма также подробно представлена в нашей предыдущей работе [7]: через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена *ACE* методом ПЦР и анализ длины продуктов. Продукт ПЦР в виде фрагментов амплифицированной ДНК: 597 пар нуклеотидов (I аллель) и 319 пар нуклеотидов (D аллель) был визуализирован методом гель-электрофореза.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Сравнение по качественным параметрам проводили с использованием крите-

рия χ^2 . Оценивали отношение шансов с 95% доверительным интервалом для каждой переменной.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023, г. Новосибирск). От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения. Все диагнозы устанавливались в соответствии с критериями, представленными в действующих клинических рекомендациях.

Результаты

Первым этапом при тщательном сборе анамнеза были выявлены варианты штаммов COVID-19 у пациентов с ОКС: вариант Альфа (апрель-декабрь 2020г) — 8 пациентов (6,8%), вариант Дельта (2021г) — 23 пациента (19,5%), Омикрон (январь-апрель 2022г) — 87 пациентов (73,7%). Данные представлены в таблице 1. Таким образом, в нашем исследовании чаще встречались пациенты, переболевшие штаммом Омикрон.

Вторым этапом определялась степень тяжести перенесённой COVID-19 у пациентов с ОКС. Тяжёлая степень регистрировалась у штамма Дельта — 7 человек (5,93%); средняя степень тяжести регистрировалась у штамма Омикрон — 1 человек (0,85%), штамма Дельта 16 человек (13,6%), штамма Альфа — 4 человека (3,4%). Результаты показаны в таблице 2.

Третьим этапом всем пациентам определяли ВНП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР. Известно, что амбулаторно легкую и среднюю степень тяжести COVID-19 лечили 83 пациента, госпитализированы с тяжёлой и средней степенью тяжести были 17 пациентов с COVID-19. Данные представлены в таблице 3. По результатам генетического исследования, у пациентов с перенесённой COVID-19, кто лечились амбулаторно, генотип ID выявлен у 37 человек (44,6%), генотип II выявлен у 24 пациентов (28,9%), генотип DD выявлен у 22 пациентов (26,5%). Среди

Таблица 3

**Частоты генотипов ВНП rs1799752 гена ACE у пациентов с ОКС
в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19**

ACE, rs1799752	Частота ОКС и COVID-19, лечился амбулаторно	Процент (%)	Частота ОКС и COVID-19, госпитализирован	Процент (%)	Всего	Процент (%)
Генотип II	24	28,9	6	35,3	30	30,0
Генотип ID	37	44,6	7	41,2	44	44,0
Генотип DD	22	26,5	4	23,5	26	26,0
Всего	83	100,0	17	100,0	100	100

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ACE — ген ангиотензинпревращающего фермента, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

пациентов, кто был госпитализирован с COVID-19, генотип II выявлен у 6 пациентов (35,3%), генотип ID выявлен у 7 пациентов (41,2%), генотип DD выявлен у 4 пациентов (23,5%), соответственно. Таким образом, носительство гетерозиготного генотипа ID в общей группе среди амбулаторно лечившихся и госпитализированных пациентов было выше частот носительства гомозиготных генотипов II и DD.

При разделении по полу, среди мужчин, лечившихся амбулаторно, генотип II встречался у 12 пациентов (27,9%), генотип ID у 22 пациентов (52,2%), генотип DD у 9 пациентов (20,9%). Среди госпитализированных мужчин с COVID-19, генотип II встретился у 1 пациента (14,3%), генотип ID был обнаружен у 2 пациентов (28,6%), генотип DD встретился у 4 пациентов (57,1%). Среди женщин, лечившихся амбулаторно с генотипом II было выявлено 12 пациенток (30,0%), с генотипом ID — 15 пациенток (37,5%), с генотипом DD — 13 пациенток (32,5%). В отношении женщин, госпитализированных в стационар с COVID-19, генотип II был выявлен у 5 (50,0%), генотип ID был выявлен у 5 (50,0%), генотипа DD выявлено не было. По гендерному признаку, среди амбулаторно лечившихся мужчин и женщин, гетерозиготный вариант также встречался чаще, так же как и среди женщин, госпитализированных с COVID-19.

Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,043$).

Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа ID rs1799752 гена ACE среди пациентов с ОКС в зависимости от степени тяжести перенесённой COVID-19. В российских исследованиях встречаются и другие ВНП среди пациентов с ОКС, ассоциируемые с перенесённой COVID-19 [8, 9].

Ученые других стран также исследовали ассоциацию ВНП с ССЗ. Так, мексиканскими исследователями в течение 2 лет проводилось многоцентровое перекрёстное исследование, целью которого было выявление взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19 и ССЗ [12]. У всех пациентов, включенных в исследование, была подтверждена перенесённая COVID-19 в анамнезе, а в числе сопутствующих заболеваний регистрировались артериальная гипер-

тензия и сахарный диабет 2 типа. Среди мужчин данной когорты пациентов была установлена связь между аллелем T rs2285666 гена ACE2 и тяжестью развития COVID-19, а именно тяжелой степенью и критически тяжелой степенью [12].

Немецкими учеными изучались ассоциации ВНП гена ACE2 с тяжестью COVID-19 [13]. Выявлено, что носители аллеля G rs2285666 гена ACE2 чаще имели либо летальный исход, либо тяжёлую степень течения COVID-19.

В других зарубежных исследованиях ВНП гена ACE показан ряд ассоциаций с различными гетерозиготами и гомозиготами в зависимости от тяжести течения COVID-19 [14].

С другой стороны, в исследовании PROGRESS ученые не увидели связи с развитием сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологии в зависимости от носительства различных генотипов гена ACE [15].

Как видно из обсуждения, результаты генетических исследований весьма неоднозначны и могут говорить о том, что в зависимости от численности исследуемых групп, расы, климатических условий, особенностей рабочей деятельности, результаты могут отличаться. Также стоит отметить важность изучения не только одного полиморфизма, но и генетической группы в целом. Возможно, именно тогда будут получены ответы на ключевые вопросы в диагностике и лечении пациентов с ОКС, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Заключение

Описана взаимосвязь носительства ВНП rs1799752 (I/D) гена ACE с развитием ОКС и степенью тяжести перенесённой COVID-19, в т.ч. с учетом штаммов COVID-19. Поиск генетических маркеров, способных спрогнозировать тяжесть течения и исходы ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, в долгосрочной перспективе поможет выявить группы риска, разработать персонализированные подходы к профилактике, лечению и реабилитации, а также улучшить прогнозирование исходов у таких пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shi S, Qin Mu, Shen Bo, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
3. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
4. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
5. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Schiavone M, Gobbi C, Biondi-Zoccai G, et al. Acute coronary syndromes and Covid-19: exploring the uncertainties. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1683. doi:10.3390/jcm9061683.
7. Shpagina LA, Kozik VA, Maksimov VN, et al. Assessment of the association of ACE gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5503. (In Russ.) Шпагина Л.А., Козик В.А., Максимов В.Н. и др. Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503. EDN: TQNBPD.
8. Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome development in patients who have had a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5953. (In Russ.) Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С. и др. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5953. doi:10.15829/1560-4071-2024-5953. EDN: JUNTUA.
9. Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the TMPRSS2 gene with acute coronary syndrome in patients who have suffered a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*. 2024;20(1):35-41. (In Russ.) Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С. и др. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена TMPRSS2 с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2024;20(1):35-41. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41.
10. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2000912. doi:10.1183/13993003.00912-2020.
11. Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 2020;762:145102. doi:10.1016/j.gene.2020.145102.
12. Martínez-Gómez LE, Herrera-López B, Martínez-Armenta C, et al. ACE and ACE2 Gene Variants Are Associated With Severe Outcomes of COVID-19 in Men. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:812940. doi:10.3389/fimmu.2022.812940.
13. Möhlendick B, Schönfelder K, Breuckmann K, et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2021;31(8):165-71. doi:10.1097/FPC.0000000000000436.
14. Molina M, Rocamora E, Bendicho A, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PloS one*. 2022;17(2). doi:10.1371/journal.pone.0263140.
15. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. for the PROGRESS Collaborative Group. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition. *Hypertension*. 2003;42:297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, Новосибирская область, 630091, Россия; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, Новосибирская область, 630089, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, Novosibirsk region, 630091, Russia; Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Bogatkova St., 175/1 B, Novosibirsk, Novosibirsk Region, 630089, Russia.

Анализ предикторов артериальной гипертензии с использованием многофакторных моделей через призму процессов старения

Зеленская Е. М.^{1,2}, Панарина А. Я.^{1,2}, Лукинов В. Л.³, Слепухина А. А.², Лифшиц Г. И.²

Цель. Выявить независимые генетические и негенетические предикторы развития артериальной гипертензии (АГ) и ранжировать их вклад в развитие заболевания, а также обозначить потенциально новые механизмы, которые могут влиять на развитие АГ.

Материал и методы. В одномоментное обсервационное исследование были включены 610 пациентов, из них 142 пациента с АГ. Всем участникам было проведено анкетирование, измерение артериального давления, биометрических показателей, молекулярно-генетическое тестирование. Выявление предикторов АГ проведено построением моделей логистических регрессий. С помощью однофакторных моделей определяли отдельные предикторы, ассоциированные с риском развития АГ. Из совокупности ковариат с достигнутым уровнем значимости $p < 0,3$ в однофакторных моделях была построена модель многофакторной логистической регрессии для ранжирования вклада каждого признака в развитие АГ.

Результаты. На основе негенетических и генетических маркеров построена математическая модель, позволяющая оценить риск АГ, с лучшей классификацией лиц с низким генетическим риском развития АГ. Именно генетические предикторы были более значимы для оптимальных расчетов вероятности АГ в модели логистической регрессии, тогда как негенетические признаки в итоговую модель не вошли. Рассмотрены возможные механизмы, которые могут приводить к развитию АГ, на основании выявленных генетических предикторов, а также рассматривается концепция вклада протективной комбинации генетических вариантов.

Заключение. Для выявления лиц с низким риском АГ оптимально использование модели логистической регрессии, основанной на результатах молекулярно-генетического тестирования. Таким образом, для пациентов с низким генетическим риском более значимыми являются факторы, связанные с образом жизни, и для них особенно важна его коррекция с целью профилактики развития АГ.

Ключевые слова: математическая модель, многофакторная логистическая регрессия, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, генетические варианты, SNP.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ВО Сургутский государственный университет, Сургут; ²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ³ФГБУН Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Зеленская Е. М.* — аспирант; м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Панарина А. Я. — аспирант; м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Лукинов В. Л. — в.н.с., зав. лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ORCID: 0000-0002-3411-508X, Слепухина А. А. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-5069-8193, Лифшиц Г. И. — д.м.н., г.н.с., зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): amanita86@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление.

Рукопись получена 14.06.2025

Рецензия получена 16.09.2025

Принята к публикации 19.09.2025



Для цитирования: Зеленская Е. М., Панарина А. Я., Лукинов В. Л., Слепухина А. А., Лифшиц Г. И. Анализ предикторов артериальной гипертензии с использованием многофакторных моделей через призму процессов старения. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6546. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6546. EDN: DQEZL

Analysis of hypertension predictors using multivariate models through the lens of aging processes

Zelenskaya E. M.^{1,2}, Panarina A. Ya.^{1,2}, Lukinov V. L.³, Slepukhina A. A.², Lifshits G. I.²

Aim. To identify independent genetic and non-genetic predictors of hypertension (HTN) and rank their contribution to disease progression, as well as to identify potential new mechanisms that may influence the hypertension development.

Material and methods. This cross-sectional observational study included 610 patients, including 142 with HTN. All participants completed a questionnaire, blood pressure (BP) measurements, biometric measurements, and molecular genetic testing. HTN predictors were identified using logistic regression models. Using single-factor models, individual HTN predictors were determined. A multivariate logistic regression model was created using covariates with a significance level of $p < 0,3$ in univariate models to rank the contribution of each trait to HTN development.

Results. A mathematical model was constructed using non-genetic and genetic markers to assess the risk of HTN, better classifying individuals with a low genetic risk for HTN. Genetic predictors were more significant for optimal calculations of HTN probability in the logistic regression model, while non-genetic traits were not included in the final model. Possible mechanisms that may lead to HTN, based on the identified genetic predictors, are considered. In addition, the concept of the contribution of a protective combination of genetic variants is also explored.

Conclusion. A logistic regression model based on molecular genetic testing results is optimal for identifying individuals with a low HTN risk. Thus, for patients with a low genetic risk, lifestyle factors are more significant, and lifestyle modification is especially important for them to prevent HTN.

Keywords: mathematical model, multivariate logistic regression, hypertension, hypertension, genetic variants, SNP.

Relationships and Activities: none.

¹Surgut State University, Surgut; ²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ³Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, Russia.

Zelenskaya E. M.* ORCID: 0000-0001-9513-0366, Panarina A. Ya. ORCID: 0000-0002-7041-5071, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X, Slepukhina A. A. ORCID: 0000-0001-5069-8193, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Corresponding author: amanita86@list.ru

Received: 14.06.2025 **Revision Received:** 16.09.2025 **Accepted:** 19.09.2025

For citation: Zelenskaya E. M., Panarina A. Ya., Lukinov V. L., Slepukhina A. A., Lifshits G. I. Analysis of hypertension predictors using multivariate models through the lens of aging processes. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6546. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6546. EDN: DQEZL

Ключевые моменты

- При расчете риска артериальной гипертензии при помощи однофакторного анализа наиболее статистически значимы негенетические факторы риска: высокий индекс массы тела, индекс талии/бедер $>0,88$, отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклероз, повышение общего холестерина, мужской пол, отягощенный наследственный анамнез по метаболическому синдрому.
- Однако при многофакторном анализе наилучшие чувствительность и специфичность показала совокупность только генетических факторов.
- Построение математической модели многофакторной логистической регрессии позволило ранжировать вклад различных генотипов в развитие артериальной гипертензии, при этом некоторые из генотипов вносили протективный вклад.

Key messages

- When calculating the HTN risk using univariate analysis, the most significant non-genetic risk factors were high body mass index, waist-to-hip ratio $>0,88$, positive family history for cardiovascular disease, atherosclerosis, elevated total cholesterol, male sex, and positive family history for metabolic syndrome.
- However, in multivariate analysis, a combination of genetic factors demonstrated the highest sensitivity and specificity.
- Mathematical modeling of multivariate logistic regression allowed us to rank the contribution of various genotypes to HTN development, with some genotypes having a protective effect.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний, связанных со старением. Пожилые пациенты с АГ часто имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, также АГ связана с ухудшением когнитивных функций [1]. В нашем исследовании мы стремились выявить основные факторы, влияющие на развитие АГ, используя модели логистической регрессии. Были проанализированы генетические и негенетические маркеры, ассоциированные в литературе с различными процессами старения [2], классически не связанными с повышением артериального давления (АД). Таким образом, мы ожидали выявить новые механизмы и процессы, которые независимо ассоциированы с развитием АГ.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование были включены 610 человек (из них 225 мужчин). 142 (23,3%) человека имели АГ. Критериями включения явились наличие информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 лет, наличие образца буккального эпителия для выделения генетического материала, наличие данных биометрических показателей: АД, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, заполнение данных анкеты (Приложение 1). Критерии исключения: отсутствие хотя бы одного из критериев включения в исследование. Ответы на вопросы анкеты не были валидированы. В ходе исследования всем участникам было проведено измерение АД на правой руке в сидячем положении после 5 минут отдыха, с использо-

ванием осциллометрического автоматического тонометра OMRON. Среднее значение АД рассчитывалось на основе трех измерений. Интервал между измерениями составлял 2 минуты. АГ диагностировалась при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., согласно рекомендациям, или при приеме антигипертензивных препаратов последние 2 нед. Также у всех участников измерялась частота сердечных сокращений, рост, вес, ИМТ, окружность талии и бедер.

Всем пациентам проводилось фармакогенетическое тестирование на базе Лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов цельной крови с помощью набора лабораторных реагентов для выделения "ДНК-ЭКСТРАН-1" (ЗАО "Синтол", Россия). Выделенная ДНК хранилась при температуре -80°C . Определение аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Был проведен анализ, включающий различные методы проверки и фильтрации данных, чтобы обеспечить достоверность результатов. Выявление предикторов АГ проводили построением моделей логистических регрессий. С помощью однофакторных моделей определяли отдельные предикторы, ассоциированные с риском развития АГ. Из совокупности ковариат с достигнутым в однофакторных моделях уровнем значимости $p < 0,3$ методами прямого и обратного шага строили оптимальные по информационному критерию Акаике модели многофакторной логистической регрессии. Все модели прямого и обратного шага совпали. Для многофакторной модели логистической регрессии методами ROC-анализа выявляли наилучший с точки зрения отношения чув-

Таблица 1

Генетические маркеры возраст-зависимых заболеваний, ассоциированные с АГ

N	Ген	Локус	Сравниваемые генотипы	Коэффициент бета	Функция аллеля
1	<i>EDN1</i>	rs5370	T/T против G/T+G/G	+2,2	аллель риска
2	<i>CAT</i>	rs1001179	G/G против A/G+A/A	+1,8	аллель риска
3	<i>FOXO1A</i>	rs4943794	C/C против G/G+C/G	+1,8	аллель риска
4	<i>CFB</i>	rs4151667	T/T против A/T+A/A	+1,6	аллель риска
5	<i>CYBA</i>	rs4673	T/T против C/T+C/C	+1,3	аллель риска
6	<i>TERC</i>	rs12696304	C/G против C/C+G/G	+1,2	аллель риска
7	<i>TSLP</i>	rs1837253	T/T против C/C+C/T	+1,1	аллель риска
8	<i>CFH</i>	rs1061170	C/C против T/T+C/T	+0,9	аллель риска
9	<i>DPP4</i>	rs6741949	C/G против G/G+C/C	+0,9	аллель риска
10	<i>GC</i>	rs2282679	A/A против A/C+C/C	-1,0	протективный аллель
11	<i>VDR</i>	rs2228570	C/C против C/T+T/T	-1,1	протективный аллель
12	<i>BCMO1</i>	rs7501331	C/T против C/C+T/T	-1,1	протективный аллель
13	<i>SLC23A1</i>	rs33972313	G/G против A/G+A/A	-1,6	протективный аллель
14	<i>AGTR1</i>	rs5186	C/C против A/A+A/C	-2,9	протективный аллель
15	<i>CEPT</i>	rs5882	G/G против A/A+A/G	-17,8	протективный аллель

ствительности и специфичности порог классификации, строили таблицу соответствия (сопряженности), по которой рассчитывали прогностические показатели: чувствительность, специфичность, частоту случаев метода, фактическую частоту случаев. Тестом Hosmer-Lemeshow исследовали согласованность прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами негативных событий.

Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Все статистические расчеты выполняли в программе R-Studio (версия 2022.07.2+576 Spotted Wakerobin, США) на языке R (версия 4.1.3, Австрия).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ИХБФМ СО РАН от 23.08.2022. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Представленность АГ у участников исследования с учетом пола и возраста соответствовала таковой в исследовании ЭССЕ-РФ [3]. Описательная статистика исследуемых предикторов, продемонстрировавших статистическую значимость, представлена в Приложении 2.

Для определения предикторов АГ использован метод логистической регрессии для однофакторной и многофакторной моделей (Приложение 3). Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы гипертонической болезни (ГБ) у всех пациентов. Из

совокупности ковариат с достигнутым уровнем значимости $p<0,3$ в однофакторных моделях была построена модель многофакторной логистической регрессии. Для многофакторной прямой и обратной модели с помощью ROC-анализа были определены наилучшие показатели чувствительности — 71,8% и специфичности — 86,3% для порогового значения вероятности ГБ = 23,8% [4]. Таким образом, у пациентов, у которых рассчитанная по формуле модели вероятность АГ превышала 23,8%, прогнозировали развитие АГ.

При однофакторном анализе в нашем исследовании была показана статистически значимая ассоциация АГ и таких негенетических факторов, как САД $>122,5$ мм рт.ст., ДАД $>83,8$ мм рт.ст., ИМТ $>27,7$ кг/м², индекс талии/бедер $>0,88$, отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, присутствие в анамнезе атеросклероза любой локализации, общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, мужской пол, отягощенный наследственный анамнез по метаболическому синдрому ($p<0,001$ для каждого из показателей), а также некоторых других, в т.ч. генетических маркеров: *GC* rs2282679 ($p=0,014$), *VDR* rs2228570 ($p=0,034$), *CFH* rs1061170 ($p=0,035$) (см. Приложение 2).

Однако при многофакторном анализе наилучшие чувствительность и специфичность показала совокупность только генетических факторов.

Формула многофакторной модели АГ у всех пациентов представлена в общем виде в Приложении 4 и в виде таблицы (табл. 1).

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели АГ составлена таблица соответствия (табл. 2) и рассчитаны прогностические показатели. Суммарное количество пациентов в многофакторной модели — 610, случаев 142 (23,3%). Полученный уровень значимости теста Hosmer-Lemeshow ($p=0,1345027$)

Таблица 2

Таблица сопряженности
многофакторной модели риска развития АГ

Прогноз	Исход		Всего
	"+"	"-"	
"+"	28	27	55
"-"	11	170	181
Всего	39	197	236

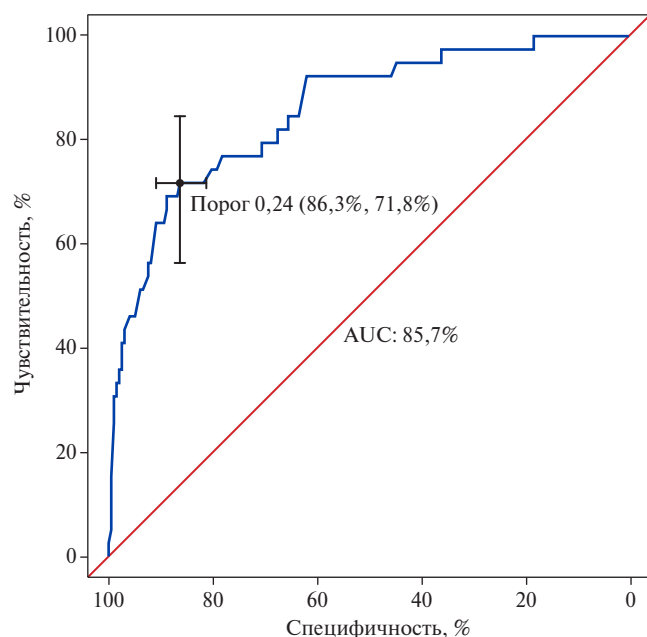


Рис. 1. Чувствительность, специфичность и порог многофакторной предиктивной модели АГ.

свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами возникновения АГ. Комплексная метрика (AUC=85,7) демонстрирует очень хорошее качество классификации модели (рис. 1).

Обсуждение

При однофакторном анализе мы получили стандартные факторы риска АГ, такие как ИМТ $>27,7$ кг/м², индекс талии/бедер $>0,88$, отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, присутствие в анамнезе атеросклероза любой локализации, общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, мужской пол, отягощенный наследственный анамнез по метаболическому синдрому, что соответствует современным представлениям о факторах риска ГБ [2]. Стоит отметить, что с наличием диагноза "гипертоническая болезнь" коррелировали довольно низкие, практически целевые уровни САД и ДАД ($>122,5$ мм рт.ст. и $>83,8$ мм рт.ст., соответственно), что, возможно, объясняется приемом пациентами регулярной гипотензивной терапии.

Также статистически значимую ассоциацию с АГ в однофакторном анализе показали такие генетические факторы, как генотип AA гена *GC* rs2282679, генотип CC гена *VDR* rs2228570 и генотип CC гена *CFH* rs1061170.

В результате исследования была получена математическая модель логистической регрессии, все значимые предикторы — полиморфизмы генов. В отличие от большинства исследований, где генетические маркеры, включенные в модель, ассоциированы только с АГ [5], мы проанализировали пул маркеров, которые использовались для оценки связи с распространенными возраст-зависимыми заболеваниями и сосудистым старением [1]. В данной работе мы преследовали цель потенциально обозначить те механизмы, которые сочетаются как независимые факторы и могут влиять на развитие АГ. Поэтому преимущество генетических факторов в модели можно расценивать как более точную замену других негенетических факторов, которые обычно присутствуют в моделях, например, такие как возраст, ИМТ, индекс талии/бедер и др. Так как мы использовали не коррелирующие предикторы, ожидалось, что ковариаты, вошедшие в модель, могут отображать укрупненные биологические процессы. Кроме привычных генов, ассоциированных в литературе с АГ (например, *EDN1*, *AGTR1*), в генетическую модель вошли и другие генетические маркеры, ассоциированные ранее с другими возраст-ассоциированными заболеваниями.

Следующие гены показали свой независимый вклад в модель, прогнозирующую вероятность возникновения АГ.

Ген *EDN1* кодирует белок эндотелин-1. Эндотелин-1 в низких концентрациях взаимодействует с рецептором ЕТВ на поверхности эндотелия, что запускает каскад реакций, приводящих к вазодилатации. В более высоких концентрациях эндотелин-1 взаимодействует также с рецепторами ЕТА, что в итоге приводит к вазоконстрикции за счет высвобождения кальция в гладких мышцах сосудистой стенки. Также эндотелин-1 обладает митогенным действием на клетки гладких мышц сосудов и миоциты, что может приводить к утолщению стенки сосудов и ремоделированию сердца. Наличие гомозиготы Т/Т в локусе rs5370 гена *EDN1* было ассоциировано с повышением риска АГ, что согласуется с данными литературы [6].

Ген *CAT* кодирует фермент каталазу, расщепляющую пероксид водорода на воду и кислород [7]. Наличие гомозиготы G/G в локусе rs1001179, располагающемся в промоторной области гена, статистически значимо повышало вероятность риска развития АГ в нашем исследовании.

Ген *FOXO1A* кодирует белок семейства FoxO транскрипционный фактор, который запускает сигнальную последовательность, приводящую к выделению инсулин/инсулиноподобного гормона роста, играет роль

в регуляции оксидативного стресса, апоптоза, аутофагии, клеточного цикла и в митогенезе. Согласно данным литературы, в периоды зрелости и старости происходит снижение числа носителей генотипа *FOXO1A* G/G в локусе rs4943794 (отношение шансов =0,984, P=0,004), а среди женщин, достигших возраста 90 лет, реже встречался генотип C/C, чем в общей популяции (отношение шансов =0,772, P=0,028) [8]. В нашем исследовании наличие гомозиготы C/C *FOXO1A* rs4943794 было ассоциировано с повышением риска развития АГ.

Ген *CFB* кодирует фактор комплемента В. Он относится к ранним факторам системы комплемента и обладает протеолитической активностью. Избыточная активация фактора комплемента В за счет наличия аллеля А в rs4151667 приводит к усилению иммунного воспаления за счет увеличения количества белка. В результате между сетчаткой и мембраной Бруха скапливаются друзы — желтоватые кристаллы, в состав которых входят белки системы комплемента [9]. Носительство гомозиготного генотипа ТТ *CFB* rs4151667 было ассоциировано в нашем исследовании с увеличением риска АГ.

Ген *CYBA* кодирует бета-субъединицу NADPH-оксидазу (NOX) — клеточного мембрано-связанного мультимолекулярного ферментного комплекса, локализующегося на плазматической мембране и в некоторых органеллах. Особенно обогащены этим ферментом фагоцитарные клетки, такие как макрофаги. Эти оксидазы участвуют в клеточной противомикробной защитной системе, а также в клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции экспрессии генов. В литературе наличие генотипа ТТ в локусе *CYBA* rs4673 было ассоциировано с повышением продукции свободных радикалов нейтрофилами, повышением риска ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа в сочетании с другими факторами риска [10]. В нашем исследовании также выявлена ассоциация генотипа ТТ *CYBA* rs4673 с повышением риска АГ.

Ген *TERC* кофактор в работе теломеразы — последовательность РНК в составе рибонуклеопротеида теломеразы, обеспечивающей поддержание длины теломер хромосом. Было показано, что более короткая средняя теломер хромосом лейкоцитов связана с риском развития ряда возрастных заболеваний и предлагается как маркер биологического старения. В литературе наличие генотипа GG *TERC* rs12696304 было ассоциировано с склонностью к укорочению теломер и более раннему старению [11]. В нашем исследовании наличие гетерозиготы CG *TERC* rs12696304 было ассоциировано с повышением риска АГ.

Ген *TSLP* кодирует тимический стромальный лимфопоэтин — белок, принадлежащий к семейству цитокинов, который играет важную роль в созревании популяций Т-клеток за счет активации антигенпредставляющих клеток и привлекает лимфоциты в ле-

гочную ткань. Возможно, участвует в ремоделировании бронхов. Наличие хотя бы одного аллеля Т *TSLP* rs1837253 было ассоциировано со снижением риска развития бронхиальной астмы во взрослом возрасте по данным литературы [12]. Наличие гомозиготы ТТ *TSLP* rs1837253 в нашем исследовании повышало риск развития АГ.

Ген *CFH* кодирует фактор комплемента Н (Complement Factor H), известный как бета-1Н-белок — сывороточный гликопротеин из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента. Этот участок входит в состав сайта связывания CFH с С-реактивным белком — белком острой фазы воспаления. Генотип C/C rs1061170 ассоциирован с повышенным уровнем С-реактивного белка в сосудистой оболочке глаза, что может провоцировать хроническое воспаление и развитие макулярной дегенерации. Исследования показали, что неизмененный вариант фактора Н (кодируется аллелем Т) позволяет лучше и эффективнее удалять продукты распада клеток, уменьшать воспаление и защищать от развития патологии [9]. В этом исследовании наличие генотипа C/C rs1061170 ассоциировано с повышенным риском развития АГ.

Ген *DPP4* кодирует фермент дипептидилпептидазу-4 — мембранный фермент, экспрессирующийся на поверхности большинства клеток организма, в т.ч. на нейронах. Участвует в иммунной регуляции и в апоптозе. Является внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой, которая расщепляет пептидную связь в дипептиде Х-пролин от N-конца полипептидов и белков. По данным литературы, у носителей хотя бы одного аллеля С *DPP4* rs6741949 повышен риск быстрого снижения массы гиппокампа после 70 лет, что является признаком старения нервной системы и может привести к развитию болезни Альцгеймера [13]. В нашем исследовании генотип CG *DPP4* rs6741949 обладал небольшим протективным действием и был ассоциирован со снижением риска развития АГ.

VDR — ген рецептора к витамину D. Через взаимодействие с рецептором витамин D индуцирует синтез остеокальцина — основного неколлагенового белка костной ткани. Однонуклеотидные замены в rs2228570 *VDR* снижают афинность рецептора к витамину D. Наличие хотя бы одного аллеля Т в rs2228570 *VDR* ассоциировано со снижением плотности кости, эффект выражен сильнее у носителей гомозиготного варианта Т/Т [14]. В этом исследовании наличие генотипа GG было ассоциировано с некоторым снижением риска АГ.

Ген *BCMO1* кодирует бетакаротенмонооксигеназу-1, которая осуществляет превращение пищевых β-каротинов в ретиналь (провитамин А). Полиморфизмы в этом гене ассоциированы со сниженной скоростью метаболизма ретиноидов и как следствие со сниженным уровнем витамина А. Является фактором

риска повышения окислительного потенциала клетки (возникновения оксидативного стресса). По данным исследований, наличие хотя бы одного аллеля T rs7501331 гена *BCMO1* приводит к уменьшению преобразования β -каротина в ретинол [15]. В нашем исследовании гетерозиготный генотип СТ был ассоциирован со снижением риска АГ, в отличие от гомозиготных вариантов СС и ТТ. Возможно, что вклад генотипа ТТ не показал своей протективной значимости в отношении ГБ из-за небольшого количества таких образцов в нашей выборке.

Ген *GC* кодирует белок, который принадлежит к семейству генов альбумина. Это многофункциональный белок, обнаруженный в плазме, асцитической жидкости, цереброспинальной жидкости и на поверхности многих типов клеток. Он связывается с витамином D и его метаболитами в плазме и переносит их в целевые ткани. Мутация в гене ассоциирована со снижением концентрации витамина D [16]. В этой работе выявлен вклад генотипа А/А rs2282679 в снижение риска АГ.

Ген *SLC23A1* кодирует белок-транспортер витамина С в эпителиальных клетках кишечника. Полиморфизм ассоциирован со сниженным уровнем витамина С в сыворотке крови, поскольку наличие хотя бы одного минорного аллеля Т в гене *SLC23A1* rs33972313 приводит к снижению специфичности белка, что приводит к снижению эффективности транспорта витамина С в клетку [17]. В нашем исследовании генотип GG был ассоциирован со снижением риска АГ.

Ген *AGTR1* кодирует белок — рецептор к ангиотензину II 1 типа. В нашей работе выявлен протективный вклад генотипа С/С rs5186 гена *AGTR1* в развитие АГ. В большинстве научных работ носительство аллеля С rs5186 гена *AGTR1* было ассоциировано с по-

вышением риска АГ, хотя есть и единичные работы о протективном эффекте в Тайской популяции [18].

Ген *CEPT* — кодирует транспортер эфиров холестерина. Его функция заключается в метаболизме холестерина из липопротеидов высокой плотности в липопротеиды низкой плотности. Носители генотипа GG rs5882 гена *CEPT* имеют склонность к более высокому уровню липопротеидов высокой плотности, удлинению продолжительности жизни и снижению риска деменции и болезни Альцгеймера [19]. В нашем исследовании генотип GG rs5882 гена *CEPT* был ассоциирован со снижением риска АГ и вносил основной вклад в модель.

Заключение

В результате работы нами была создана математическая модель, способная прогнозировать повышенный риск АГ. Несмотря на то, что изначально в анализ были включены как классические негенетические, так и генетические факторы, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладала модель, содержащая только генетические маркеры. Среди этих маркеров были как уже известные аллели, ассоциированные с повышением риска АГ, так и новые маркеры, которые не изучались ранее в связи с повышением АД и были ассоциированы в литературе с другими процессами, связанными со старением в широком смысле. Также важно отметить, что модель выявила не только рискованные факторы, но и протективные аллели, а также позволила ранжировать их вклад в развитие заболевания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
- Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):78-85. (In Russ.) Слепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85. EDN: IORPLN.
- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007. EDN: ZPGROP.
- Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988;240(4857):1285-93. doi:10.1126/science.3287615.
- Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):66-71. (In Russ.) Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учётом этнических различий. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):66-71. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71. EDN: URPTTB.
- Verweij N, Mahmud H, Leach IM, et al. Genome-wide association study on plasma levels of midregional-proadrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1. Hypertension. 2013; 61(3):602-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203117.
- Bulatova IA, Tretyakova Yul, Shchekotov VV, et al. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. Therapeutic Archive. 2015;87(2):49-53. (In Russ.) Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёкотов В.В. и др. Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. Терапевтический архив. 2015;87(2):49-53. doi:10.17116/terarkh201587249-53.
- Erdman, VV, Nasibullin, TR, Tuktarova, IA, et al. Analysis of *FOXO1A* and *FOXO3A* gene allele association with human longevity. Russ J Genet. 2016;52:416-22. doi:10.1134/S1022795416020034.
- Yu Y, Bhargava TR, Fagermess J, et al. Common variants near *FRK/COL10A1* and *VEGFA* are associated with advanced age-related macular degeneration. Hum Mol Genet. 2011;20(18):3699-709. doi:10.1093/hmg/ddr270.
- Stasia MJ. CYBA encoding p22(phox), the cytochrome b558 alpha polypeptide: gene structure, expression, role and physiopathology. Gene. 2016;586(1):27-35. doi:10.1016/j.gene.2016.03.050.
- Soerensen M, Thinggaard M, Nygaard M, et al. Genetic variation in *TERT* and *TERC* and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis. Aging Cell. 2012;(2):223-7. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00775.x.
- Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. Nat Genet. 2011;43(9):887-92. doi:10.1038/ng.888.

13. Bis JC, DeCarli C, Smith AV, et al. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat Genet.* 2012;44(5):545-51. doi:10.1038/ng.2237.
14. Moffett SP, Zmuda JM, Cauley JA, et al. Association of the VDR translation start site polymorphism and fracture risk in older women. *J Bone Miner Res.* 2007;(5):730-6. doi:10.1359/jbmr.070201.
15. Tourniaire F, Gouranton E, von Lintig J, et al. Beta-carotene conversion products and their effects on adipose tissue. *Genes Nutr.* 2009;3:179-87. doi:10.1007/s12263-009-0128-3.
16. Berlanga-Taylor AJ, Knight JC, et al. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Mol Diagn Ther.* 2014;3:261-72. doi:10.1007/s40291-014-0087-2.
17. Duell EJ, Lujan-Barroso L, Livina C. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr.* 2013;6:549-60. doi:10.1007/s12263-013-0346-6.
18. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med.* 2008;10(8):560-74. doi:10.1097/gim.0b013e3181809613.
19. Bustami J, Sukiasyan A, Kupcinskis J, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and cardiovascular disease in eastern European Caucasians — a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2016;16:144. doi:10.1186/s12877-016-0318-y.

Адреса организаций авторов: Сургутский государственный университет, проспект Ленина, д. 1, Сургут, 628412, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Россия; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, д. 8, Новосибирск, 630090, Россия; ФГБУН Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, д. 6, Новосибирск, 630090, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Surgut State University, Lenin Avenue, 1, Surgut, 628412, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, Russia; Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Akademika Lavrentieva Avenue, 8, Novosibirsk, 630090, Russia; Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Akademika Lavrentieva Avenue, 6, Novosibirsk, 630090, Russia.

Приложение 1

Анкета участника исследования

Дата начала визита: " ____ " _____ 201 ____ г. Время (24-часовая шкала): ____: ____

Клинический диагноз основной: _____

Клинический диагноз, сопутствующий: _____

Запись значимых анамнестических данных: _____

Оценка терапии на момент визита: _____

Курение?

1. Да
2. Нет

Частота употребления спиртных напитков на регулярной основе?

1. Не употребляю
2. Раз в неделю или реже не более 2 бокалов вина
3. 3-4 раза в неделю не более 2 бокалов вина
4. 5 и более раз в неделю не более 2 бокалов вина
5. Раз в неделю или реже более 2 бокалов вина
6. 3-4 раза в неделю более 2 бокалов вина
7. Я употребляю спиртные напитки в большом количестве

В анамнезе установлен диагноз сахарный диабет 1/2 типа?

1. Да
2. Нет

Пользуетесь ли Вы увлажнителем воздуха дома?

1. Да
2. Нет

Сколько часов в день Вы спите?

1. 7 часов и более
2. Менее 7

Объем выпиваемой жидкости в день (не учитывая кофе и чай)

1. Более 2-х литров
2. Около 1,5 литров
3. 1 литр и менее

Занятия спортом?

1. Я не занимаюсь спортом
2. Я нерегулярно занимаюсь спортом или занимаюсь спортом менее 3 раз в неделю
3. Я занимаюсь спортом 3 раза в неделю
4. Я регулярно занимаюсь спортом 4-5 раз в неделю регулярно
5. Я регулярно занимаюсь спортом более 6 раз в неделю

Как часто употребляете в пищу (напротив каждой категории продуктов указать соответствующую цифру):

1. Не употребляю
2. Раз в месяц
3. Раз в неделю
4. Два раза в неделю
5. Каждый день

Сладкое? _____

Мучное? _____

Рыбу? _____

Фрукты и овощи? _____

Жиры животного происхождения? _____

Белки животного происхождения? _____

Тип кожи по Фицпатрику?

1. фототип "Кельтский" (светлая кожа с веснушками, рыжие или светлые волосы, голубые или зеленые глаза)
2. фототип "Европейский светложкий" (светлая кожа без веснушек, светло-русые волосы, голубые или серые глаза или зеленоватой гаммы)
3. фототип "Европейский темнокожий" (слегка смугловатая кожа, темно-русые или каштановые волосы, серые или карие глаза)
4. фототип "Средиземноморский" (смуглая или оливкового цвета кожа, темные волосы, темные глаза)
5. фототип "Азиатский" (смуглая кожа, темные волосы, темные глаза)
6. фототип "Африканский" (темная кожа, черные волосы, черные глаза)

Часто ли вы загораете в солярии?

1. Не посещаю
2. 1-2 раза в неделю
3. Реже 1 раза в неделю
4. 1 раз в 2-3 месяца

Часто ли Вы загораете на южных курортах (активное получение УФ-излучения больше 1 недели)?

1. 1 раз в 3-4 месяца
2. Чаше 1 раза в 3-4 месяца
3. Реже 1 раза в 3-4 месяца

Были ли у Ваших близких родственников (биологические родители и братья/сестры) следующие заболевания:

1. Метаболический синдром
2. Диабет 1/2 типа
3. Андрогенная алопеция
4. Очаговая алопеция
5. Розацеа, купероз
6. Варикоз
7. Сердечно-сосудистые заболевания

Носите ли Вы головной убор в весенне-летний период?

1. Да, всегда
2. Не всегда
3. Не ношу

В анамнезе за последний год повышен (напротив каждого биохимического показателя указать соответствующую цифру):

1. Да
2. Нет
3. Биохимический анализ крови за последний год не проводился

Общий холестерин равен/более 5,2 ммоль/л? _____

Глюкоза крови более 5,8 ммоль/л? _____

Употребляете ли Вы следующие лекарства на постоянной основе?

1. Антибиотики из группы тетрациклинов, хинолонов и фторхинолонов
2. Антидепрессанты, в состав которых входит экстракт зверобоя
3. Мочегонные препараты на основе фуросемида и гидрохлортиазида
4. Обезболивающие средства — пироксикам, напроксен или диклофенак
5. Глюкокортикоиды

Приложение 2

Описательная статистика значимых предикторов

Название показателя	Количество	Значения
Возраст, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	610 (100%)	44,97 [36,36; 53,04], 44,85±11,83
Окружность бедер, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	523 (86%)	101,00 [95,00; 107,50], 101,35±11,72
САД, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	522 (86%)	120,00 [110,00; 125,00], 117,81±12,00
ДАД, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	516 (85%)	80,00 [70,00; 80,00], 76,10±8,95
Рост, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	598 (98%)	170,00 [164,00; 178,00], 170,91±9,39
Окружность талии, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	531 (87%)	84,00 [73,00; 96,00], 85,35±15,64
Вес, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	598 (98%)	71,50 [62,00; 85,00], 74,40±17,34
Глюкоза крови, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	45 (7%)	5,10 [4,48; 5,80], 5,54±1,84
Холестерин общий, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	46 (8%)	4,49 [0,25; 5,20], 3,58±2,31
ИМТ, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	598 (98%)	24,77 [21,89; 28,32], 25,36±5,11
ИТБ, МЕД [Q1; Q3], СРЕД±СО	521 (85%)	0,82 [0,75; 0,91], 0,84±0,15
Употребление животных жиров, кол-во (%); 0 — не употребляю, 1 — раз в мес., 2 — раз в нед., 3 — два раза в нед., 4 — каждый день	601 (99%)	0-165 (27%), 1-9 (1%), 2-18 (3%), 3-243 (40%), 4-166 (28%)
AGTR1 rs5186AC, кол-во (%)	610 (100%)	A/A — 344 (56%), A/C — 230 (38%), C/C — 36 (6%)
BCMO1 rs7501331CT, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 351 (58%), C/T — 229 (38%), T/T — 30 (5%)
CAT rs1001179AG, кол-во (%)	610 (100%)	A/A — 30 (5%), A/G — 215 (35%), G/G — 365 (60%)
CEPT rs5882AG, кол-во (%)	610 (100%)	A/A — 306 (50%), A/G — 256 (42%), G/G — 48 (8%)
CFB rs4151667AT, кол-во (%)	610 (100%)	A/A — 2 (0%), A/T — 60 (10%), T/T — 548 (90%)
CFH rs1061170CT, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 60 (10%), C/T — 301 (49%), T/T — 249 (41%)
CYBA rs4673CT, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 268 (44%), C/T — 269 (44%), T/T — 73 (12%)
DPP4 rs6741949CG, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 77 (13%), C/G — 293 (48%), G/G — 240 (39%)
EDN1 rs5370GT, кол-во (%)	610 (100%)	G/G — 381 (62%), G/T — 207 (34%), T/T — 22 (4%)
FOXO1A rs4943794CG, кол-во (%)	389 (64%)	C/C — 18 (5%), C/G — 112 (29%), G/G — 259 (67%)
GC rs2282679AC, кол-во (%)	610 (100%)	A/A — 295 (48%), A/C — 250 (41%), C/C — 65 (11%)
SLC23A1 rs33972313AG, кол-во (%)	610 (100%)	A/G — 19 (3%), G/G — 591 (97%)
TERC rs12696304CG, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 286 (47%), C/G — 256 (42%), G/G — 68 (11%)
VDR rs2228570CT, кол-во (%)	610 (100%)	C/C — 196 (32%), C/T — 293 (48%), T/T — 121 (20%)
Прием мочегонных препаратов, кол-во, % [95% ДИ]	51 (8%)	14, 27% [17%; 41%]
Пол мужской, кол-во, % [95% ДИ]	610 (100%)	225, 37% [33%; 41%]
Глюкоза крови >5,8 ммоль/л, кол-во, % [95% ДИ]	493 (81%)	74, 15% [12%; 18%]
Общий холестерин ≥5,2 ммоль/л, кол-во, % [95% ДИ]	443 (73%)	206, 46% [42%; 51%]
Отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету 1/2 типа, кол-во, % [95% ДИ]	606 (99%)	122, 20% [17%; 24%]
Отягощенный наследственный анамнез по метаболическому синдрому, кол-во, % [95% ДИ]	606 (99%)	91, 15% [12%; 18%]
Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, кол-во, % [95% ДИ]	606 (99%)	324, 53% [49%; 57%]
Присутствие в семейном анамнезе ненасильственной смерти в возрасте до 60, кол-во, % [95% ДИ]	606 (99%)	64, 11% [8%; 13%]
Присутствие в семейном анамнезе ненасильственной смерти в возрасте до 45, кол-во, % [95% ДИ]	606 (99%)	37, 6% [4%; 8%]
Присутствие в анамнезе ИБС или инфаркта миокарда, кол-во, % [95% ДИ]	607 (100%)	5, 1% [0%; 2%]
Присутствие в анамнезе атеросклероза любой локализации, кол-во, % [95% ДИ]	607 (100%)	28, 5% [3%; 7%]

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБТ — индекс соотношения окружности талии к окружности бедер, ИМТ — индекс массы тела, кол-во — количество, МЕД — медиана, САД — систолическое артериальное давление, СРЕД — среднее значение.

Приложение 3

Предикторы АГ в однофакторных и многофакторных моделях

Ковариаты	Однофакторные модели		Искомая многофакторная оптимальная модель	
	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	P
САД >122,5 мм рт.ст.	13,48 [8,48; 21,8]	<0,001		
ДАД >83,8 мм рт.ст.	81,87 [36,83; 218,43]	<0,001		
ИМТ >27,71	7,2 [4,77; 10,96]	<0,001		
ИТБ >0,88	6,5 [4,24; 10,08]	<0,001		
Окружность талии >86,5 см	7,06 [4,54; 11,23]	<0,001		
Вес >78,5 кг	4,36 [2,94; 6,54]	<0,001		
Окружность бедер >100,5 см	4,2 [2,73; 6,59]	<0,001		
Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям	2,69 [1,81; 4,06]	<0,001		
Присутствие в анамнезе атеросклероза любой локализации	6,2 [2,82; 14,37]	<0,001		
Общий холестерин ≥5,2 ммоль/л	2,62 [1,67; 4,14]	<0,001		
Пол мужской	2,12 [1,45; 3,11]	<0,001		
Отягощенный наследственный анамнез по метаболическому синдрому	2,43 [1,51; 3,9]	<0,001		
Глюкоза крови >5,8 ммоль/л	2,5 [1,46; 4,23]	0,001		
Отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету 1/2 типа	2,08 [1,34; 3,2]	0,001		
Присутствие в семейном анамнезе ненасильственной смерти в возрасте до 60 лет	2,04 [1,18; 3,49]	0,010		
Рост >174,5	1,65 [1,12; 2,44]	0,011		
GC rs2282679AC _A/A_vs _A/C+C/C	0,62 [0,42; 0,91]	0,014	0,37 [0,15; 0,89]	0,031
Прием мочегонных препаратов	4,6 [1,3; 18,26]	0,022		
Употребление животных жиров (1 — {0}, 0 — остальные {3, 4, 1, 2})	1,58 [1,05; 2,37]	0,028		
Присутствие в семейном анамнезе ненасильственной смерти в возрасте до 45 лет	2,07 [1,04; 4,01]	0,033		
Физическая нагрузка (увеличение ранга на 1)	0,86 [0,75; 0,99]	0,033		
VDR rs228570CT _C/C_vs _C/T+T/T	0,64 [0,42; 0,96]	0,034	0,35 [0,12; 0,89]	0,034
CFH rs1061170CT _C/C_vs _T/T	1,94 [1,04; 3,58]	0,035		
Присутствие в анамнезе ИБС или инфаркта миокарда	10,04 [1,27; 203,77]	0,047		
BCMO1 rs7501331CT _C/T_vs _C/C+T/T	0,7 [0,47; 1,04]	0,085	0,33 [0,12; 0,81]	0,020
TERC rs12696304CG _C/G_vs _C/C	1,39 [0,93; 2,07]	0,108	3,27 [1,37; 8,21]	0,009
FOXO1A rs4943794CG _C/C_vs _G/G+C/G	2,06 [0,77; 5,05]	0,126	5,84 [1,26; 24,84]	0,018
DPP4 rs6741949CG _C/G_vs _G/G+C/C	1,32 [0,9; 1,92]	0,153	2,38 [1,02; 5,82]	0,049
CAT rs1001179AG _G/G_vs _A/G+A/A	1,31 [0,89; 1,96]	0,173	5,98 [2,15; 19,43]	0,001
EDN1 rs5370GT _T/T_vs _G/T+G/G	1,81 [0,67; 4,52]	0,213	9,23 [1,13; 70,45]	0,031
AGTR1 rs5186AC _C/C_vs _A/A+A/C	0,62 [0,23; 1,42]	0,298	0,05 [0; 0,45]	0,024

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИТБ — индекс соотношения окружности талии к окружности бедер, ИМТ — индекс масса тела, САД — систолическое артериальное давление, ОШ — отношение шансов.

Приложение 4

Формула многофакторной модели АГ логистической регрессии в общем виде

$$P(ГБ) = 1 / (1 + e^{-(b_0 + b_1 * z_1 + b_2 * z_2 + \dots + b_n * z_n)}),$$

где P(АГ) — вероятность АГ,

exp(z) — функция экспоненты в степени z.

Константа z = -3,1791439,

z1 — наличие гомозиготы TT EDN1 rs5370 (1 — да, 0 — нет),

z2 — наличие гомозиготы G/G CAT rs1001179 (1 — да, 0 — нет),

z3 — наличие гомозиготы CC FOXO1A rs4943794 (1 — да, 0 — нет),

z4 — наличие гомозиготы TT CFB rs4151667 (1 — да, 0 — нет),

z5 — наличие гомозиготы TT CYBA rs4673 (1 — да, 0 — нет),

z6 — наличие гетерозиготы CG TERC rs12696304 (1 — да, 0 — нет),

z7 — наличие гомозиготы TT TSLP rs1837253 (1 — да, 0 — нет),

z8 — наличие гомозиготы CC CFH rs1061170 (1 — да, 0 — нет),

z9 — наличие гетерозиготы CG DPP4 rs6741949 (1 — да, 0 — нет),

z10 — наличие гомозиготы AA GC rs2282679 (1 — да, 0 — нет),

z11 — наличие гомозиготы CC VDR rs2228570 (1 — да, 0 — нет),

z12 — наличие гетерозиготы CT BCMO1 rs7501331 (1 — да, 0 — нет),

z13 — наличие гомозиготы GG SLC2A rs33972313 (1 — да, 0 — нет),

z14 — наличие гомозиготы CC AGTR1 rs5186 (1 — да, 0 — нет),

z15 — наличие гомозиготы GG CEPT rs5882 (1 — да, 0 — нет).



Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии: данные российского одноцентрового исследования и метаанализ

Чумакова О.С.^{1,2}, Кертиева Л.Э.³, Минушкина Л.О.², Ухова Л.В.¹, Алькам Д.М.¹, Алиева З.И.¹, Ильенкова Н.А.¹, Архипкина Т.С.¹, Волошина Н.М.¹, Бакланова Т.Н.¹, Затеищikov Д.А.^{2,4}

Цель. Оценить частоту встречаемости амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в российском наблюдательном исследовании и сравнить результаты с международными данными на основе метаанализа.

Материал и методы. В проспективное исследование, проводимое в ГБУЗ ГКБ № 17 ДЗМ с 2009 по 2024гг, включены 223 больных с фенотипом ГКМП (средний возраст 54±14,9 лет, 55% мужчин). Все пациенты прошли клинико-инструментальное, лабораторное и генетическое обследование. Диагнозы фенотипов верифицировались в соответствии с рекомендациями. Далее их долю в общей группе сравнивали с данными метаанализа публикаций, отобранных в результате систематического поиска в базе PubMed по распространенности AL- и ATTRv-амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с ГКМП.

Результаты. В нашей когорте диагноз был пересмотрен на AL-амилоидоз у 6 больных (2,7%), на ATTRv-амилоидоз — у 3 (1,4%) и на болезнь Фабри — у 1 (0,5%). В метаанализ включены 16 исследований (8243 пациента). Различий между российскими данными и данными других популяций не выявлено. Общая распространенность фенотипов по результатам метаанализа с учетом российской когорты составила: AL-амилоидоз — 1,8%, ATTRv-амилоидоз — 1,2% и болезнь Фабри — 1,2%.

Заключение. Фенотипы составляют существенную долю причин фенотипа ГКМП у взрослых, а их распространенность в России сопоставима с другими популяциями. Повышенная клиническая настороженность и обязательное генетическое тестирование могут улучшить выявляемость редких заболеваний, маскирующихся под ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, фенотипы, амилоидоз сердца, болезнь Фабри, метаанализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 ДЗМ, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия.

Чумакова О.С. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-

0003-2373-1183, Кертиева Л.Э.* — студент, ORCID: 0009-0002-8079-982X, Минушкина Л.О. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-4203-3586, Ухова Л.В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-0387-8951, Алькам Д.М. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0005-7366-5470, Алиева З.И. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0003-2706-977X, Ильенкова Н.А. — зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0009-0009-9360-6186, Архипкина Т.С. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0009-0000-0897-414X, Волошина Н.М. — зав. отделением кардиологии, ORCID: 0009-0005-8708-6904, Бакланова Т.Н. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0009-0006-7734-4030, Затеищikov Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, зав. сердечно-сосудистым центром, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kertieva_liana@mail.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ACMG — Американская коллегия медицинской генетики и геномики, AL — амилоидоз легких цепей, ATTR — транстиретиновый амилоидоз, ATTRwt — ненаследственная форма транстиретинового амилоидоза, GLA — альфа-галактозидаза А, TTR — транстиретин.

Рукопись получена 03.06.2025

Рецензия получена 13.07.2025

Принята к публикации 30.07.2025



Для цитирования: Чумакова О.С., Кертиева Л.Э., Минушкина Л.О., Ухова Л.В., Алькам Д.М., Алиева З.И., Ильенкова Н.А., Архипкина Т.С., Волошина Н.М., Бакланова Т.Н., Затеищikov Д.А. Распространенность амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии: данные российского одноцентрового исследования и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6412. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6412. EDN: ZEUPAG

Prevalence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype: data from a Russian single-center study and meta-analysis

Chumakova O.S.^{1,2}, Kertieva L.E.³, Minushkina L.O.², Ukhova L.V.¹, Alkam D.M.¹, Alieva Z.I.¹, Ilyenkova N.A.¹, Arkhipkina T.S.¹, Voloshina N.M.¹, Baklanova T.N.¹, Zateyshchikov D.A.^{2,4}

Aim. To assess the incidence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) phenotype in a Russian observational study and compare the results with international data based on a meta-analysis.

Material and methods. This prospective study conducted at City Clinical Hospital № 17 (Moscow) from 2009 to 2024 included 223 patients with the HCM phenotype (mean age 54±14,9 years, 55% men). All patients underwent clinical, paraclinical and genetic examinations. Phenocopy diagnoses were verified according to guidelines. Their proportion in general cohort was then compared with data from a meta-analysis of publications identified through a systematic search of PubMed for the

prevalence of cardiac AL and ATTRv amyloidosis and Fabry disease among adult patients with HCM.

Results. In our cohort, the diagnosis was revised to AL amyloidosis in six (2,7%), to ATTRv amyloidosis in three (1,4%), and to Fabry disease in one (0,5%) patient. The meta-analysis included 16 studies (n=8243). No differences were found between Russian data and data from other populations. There was following overall prevalence of phenocopies, based on the meta-analysis results and taking into account the Russian cohort: AL amyloidosis — 1,8%, ATTRv amyloidosis — 1,2%, and Fabry disease — 1,2%.

Conclusion. Phenocopies account for a significant proportion of HCM phenotype causes in adults, and their prevalence in Russia is comparable to other popula-

tions. Apprehensive attitude and mandatory genetic testing can improve the detection of rare diseases imitating HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, phenocopies, cardiac amyloidosis, Fabry disease, meta-analysis.

Relationships and Activities: none.

¹City Clinical Hospital № 17, Moscow Health Department, Moscow; ²Central State Medical Academy, Moscow; ³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁴Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Chumakova O.S. ORCID: 0000-0003-2373-1183, Kertieva L.E.* ORCID: 0009-0002-8079-982X, Minushkina L.O. ORCID: 0000-0002-4203-3586, Ukhova L.V. ORCID: 0009-0003-0387-8951, Alkam D.M. ORCID: 0009-0005-7366-5470, Alieva Z.I.

ORCID: 0009-0003-2706-977X, Ilyenkova N.A. ORCID: 0009-0009-9360-6186, Arkhipkina T.S. ORCID: 0009-0000-0897-414X, Voloshina N.M. ORCID: 0009-0005-8708-6904, Baklanova T.N. ORCID: 0009-0006-7734-4030, Zateyshchikov D.A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

*Corresponding author: kertieva_liana@mail.ru

Received: 03.06.2025 **Revision Received:** 13.07.2025 **Accepted:** 30.07.2025

For citation: Chumakova O.S., Kertieva L.E., Minushkina L.O., Ukhova L.V., Alkam D.M., Alieva Z.I., Ilyenkova N.A., Arkhipkina T.S., Voloshina N.M., Baklanova T.N., Zateyshchikov D.A. Prevalence of cardiac amyloidosis and Fabry disease among adult patients with hypertrophic cardiomyopathy phenotype: data from a Russian single-center study and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6412. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6412. EDN: ZEUPAG

Ключевые моменты

- Прогресс в специфической терапии орфанных заболеваний, маскирующихся под гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), в частности, амилоидоз сердца и болезни Фабри, подчеркивает актуальность их диагностики.
- Совершенствование визуализации миокарда и доступность генетического тестирования позволяют выявлять фенокопии в среднем у каждого 20-го взрослого пациента с фенотипом ГКМП.
- Молекулярный диагноз важен не только для пациента, но и его семьи, позволяя выявлять носителей мутаций на ранних стадиях.

Key messages

- Advances in specific treatments for orphan diseases imitating hypertrophic cardiomyopathy (HCM), particularly cardiac amyloidosis and Fabry disease, highlight the importance of their diagnosis.
- Improvements in myocardial imaging and the availability of genetic testing make it possible to detect phenocopies in an average of every 20 adult patients with the HCM phenotype.
- Molecular diagnosis is important not only for the patient but also for their family, allowing for the early identification of mutation carriers.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — преимущественно генетически обусловленное заболевание сердца, характеризующееся утолщением миокарда левого желудочка (ЛЖ) (у взрослых про- бандов — $\geq 1,5$ см), часто асимметричного характера с обструкцией выводного отдела ЛЖ, не объяснимое другими потенциально причинными заболеваниями. В половине случаев заболевание связывают с носительством патогенных вариантов (мутаций) в генах саркомерных белков [1].

Амилоидоз и болезнь Фабри — заболевания, которые могут имитировать ГКМП у взрослых, поэтому их часто называют "фенокопиями". Оценка их распространенности сильно варьирует в зависимости от характеристик пациентов и методов скрининга. В последнее десятилетие интерес к этим заболеваниям значительно возрос благодаря появлению специфической терапии. В российской популяции данные о частоте фенокопий среди взрослых с ГКМП ограничены и получены преимущественно в федеральных центрах, ориентированных на тяжелые случаи [2, 3], что может завышать их распространенность. Исключением

является исследование Savostyanov K, et al. (2022) [4], где скрининг на болезнь Фабри проводился в специализированных учреждениях. Повышение осведомленности врачей первичного звена о реальной частоте этих заболеваний в группах риска может улучшить их диагностику.

Целью работы было оценить частоту встречаемости амилоидоза сердца и болезни Фабри среди взрослых пациентов с фенотипом ГКМП в российском наблюдательном исследовании и сравнить результаты с международными данными на основе метаанализа.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование, проводимое на базе ГБУЗ "Городская клиническая больница 17 ДЗМ" с 2009 по 2024гг, включены 223 неродственных больных (средний возраст $54 \pm 14,9$ лет, 55% мужчин) с первичным диагнозом ГКМП, который устанавливали при эхокардиографии. Исключались больные с гипертрофией миокарда, обусловленной артериальной гипертензией, пороками сердца или спортивной адаптацией. Дальнейшее обследование проводилось в соответствии с ранее описанным протоколом [5] и включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ)

в покое и при суточном мониторингировании по Холтеру, определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида крови, магнитно-резонансную томографию сердца с оценкой отсроченного накопления гадолиний-содержащих препаратов. Панель генетического тестирования включала гены саркомера, транстиретина (transthyretin, *TTR*) и альфа-галактозидазы А (alpha galactosidase A, *GLA*). При наличии признаков альтернативной природы заболевания диагноз уточнялся в соответствии с рекомендациями [6] (Клинические рекомендации. Болезнь Фабри 2024).

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ "ГКБ № 17 ДЗМ" (протоколы № 5 от 22 мая 2009г и № 9 от 04 ноября 2016г). Все пациенты дали письменное согласие на участие.

Отбор публикаций для метаанализа

Отбор статей для метаанализа проведен независимо двумя исследователями в базе PubMed на английском языке по критериям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis 2020). В случае разногласий решение принималось на основе консенсуса. Для каждой фенокопии использовались отдельные поисковые запросы. Включали работы, опубликованные между 01.01.2014 и 15.04.2025, в которых имелись данные о частоте как минимум одной из анализируемых фенокопий среди пациентов 18 лет и старше с гипертрофией миокарда ЛЖ $\geq 1,5$ см. Все отобранные публикации проверялись вручную для оценки патогенности вариантов в генах *TTR* и *GLA* по критериям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и поиска релевантных публикаций в списках литературы. Исключались исследования, где диагноз фенокопии был установлен до включения, обзоры литературы и клинические случаи. В метаанализ каждой фенокопии включались данные нашего исследования.

Статистический анализ. Анализ данных проводили в SPSS 26.0 и MedCalc 23.1.3. Для количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрические методы при его отсутствии. Результаты представляли как среднее ($M \pm SD$) или медиану [25;75 процентиля]. Дискретные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Значимость устанавливали при $p < 0,05$. Метаанализ выполняли по принципам MOOSE [7]. Для расчета суммарной доли использовали преобразование Фримана-Туки с моделями фиксированных и случайных эффектов. Результаты представляли на forest-plots. Гетерогенность оценивали по критериям Q и I^2 . При высокой гетерогенности ($I^2 > 75\%$) применяли случайную модель, иначе — фиксированную. Гетерогенность по критерию Q считали значимой при $p < 0,1$. Систематическую ошибку публикаций проверяли тестами Эггера (оценка смещения по размеру выборок) и Берга (оценка дисперсии данных) с визуализацией на funnel-plots.

Результаты

В исследование включены 223 неродственных больных с первичным диагнозом ГКМП, который был пересмотрен на амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL) у 6 (2,7%), на наследственный транстиретиновый амилоидоз (ATTRv) у 3 (1,4%) и на болезнь Фабри у 1 (0,5%). В 7 случаях амилоидоза (6 AL и 1 ATTRv) диагноз был заподозрен клинически, в остальных — на основании генетического тестирования.

Амилоидоз

Средний интервал между первоначальным диагнозом и верификацией составил 8 мес. (6 мес. для AL, 12 мес. для ATTRv). Двое больных с ATTRv были носителями *TTR*-варианта p.V50M, один — *TTR*-варианта p.E112K. Признаки застойной сердечной недостаточности отмечались у 6 (67%), рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ — у 4 (44%), гидроперикард — у 5 (56%). Обструкция выводного отдела ЛЖ отсутствовала у всех. Асимметричная форма ГКМП выявлена у 3 (33%) больных, низкий вольтаж на ЭКГ — у 6 (67%), двусторонний синдром запястного канала — у 1 (11%), полиневропатия и хроническая почечная недостаточность — по 4 (44%) случая.

По сравнению с саркомерной ГКМП больные с амилоидозом были достоверно старше ($65 \pm 9,7$ vs $53 \pm 14,9$ лет, $p = 0,007$), имели более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($5623 [2674;27345]$ vs $950 [266;2325]$ пг/мл, $p = 0,001$), чаще демонстрировали снижение фракции выброса ЛЖ $< 50\%$ (56 vs 3% , $p < 0,0001$), низкий вольтаж (67 vs 4% , $p < 0,0001$) и псевдоинфарктные изменения (44 vs 7% , $p = 0,004$) на ЭКГ. Различий в толщине стенки ЛЖ между группами не было. Для подтверждения диагноза проведено: магнитно-резонансная томография сердца (у 3 больных); биопсия миокарда (у 2), подкожно-жировой клетчатки (у 4), желудочно-кишечного тракта (у 5) и скелетных мышц (у 1); сцинтиграфия миокарда (у 3); иммунохимический анализ крови и мочи (у всех); трепанобиопсия или стерильная пункция (у 5).

Все больные с AL были направлены для специализированного лечения в онкогематологические отделения. 2 из 3 пациентов с ATTRv начали патогенетическую терапию тафамидисом в течение одного месяца после установления диагноза.

Отбор и характеристика включенных в метаанализ выборок для AL и ATTRv представлены на рисунке 1 и в таблице 1. AL зарегистрирован у 32 из 1906 скринированных пациентов, что составило 1,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,66-3,52). Отмечена высокая гетерогенность исследований ($I^2 = 79,88\%$), однако публикационный сдвиг выявлен не был (рис. 2). Сравнение распространенности AL в российской выборке с данными других популяций не показало статистически значимых различий ($p = 0,14$).

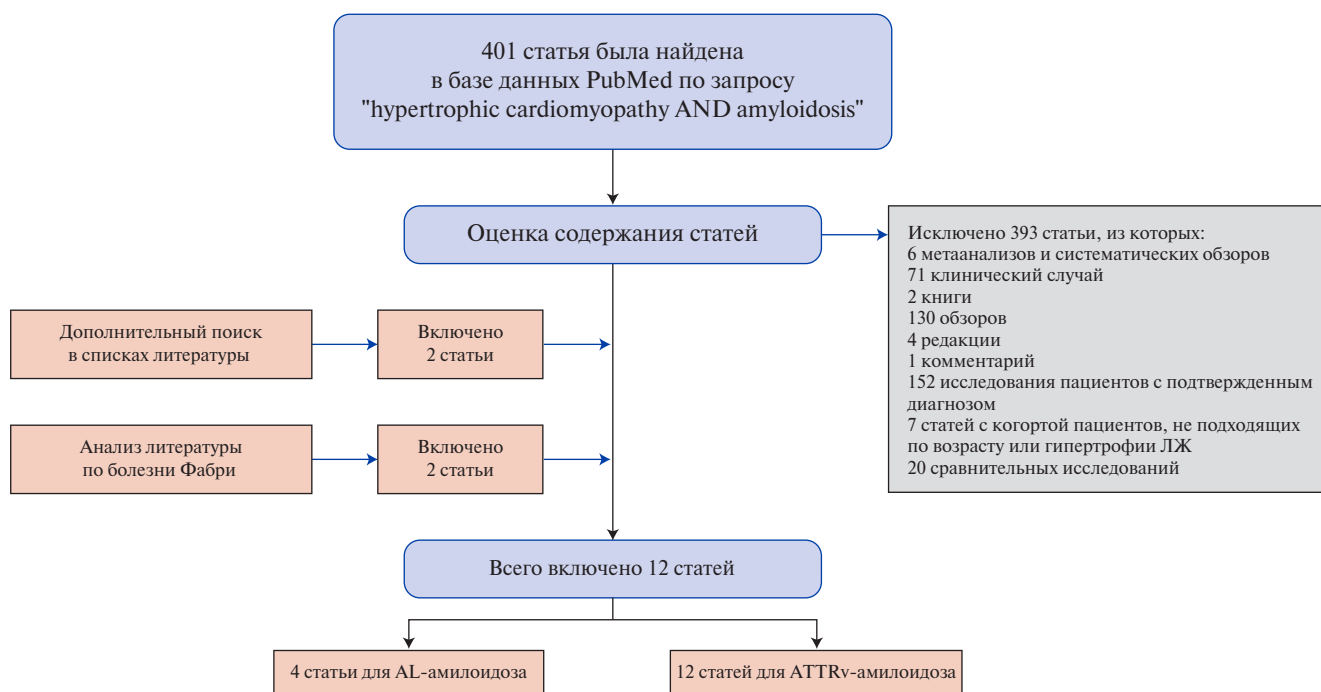


Рис. 1. Поиск публикаций для метаанализа частоты AL и ATTRv сердца среди взрослых больных с фенотипом ГКМП.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, AL — амилоидоз легких цепей, ATTR — транстиретиновый амилоидоз.

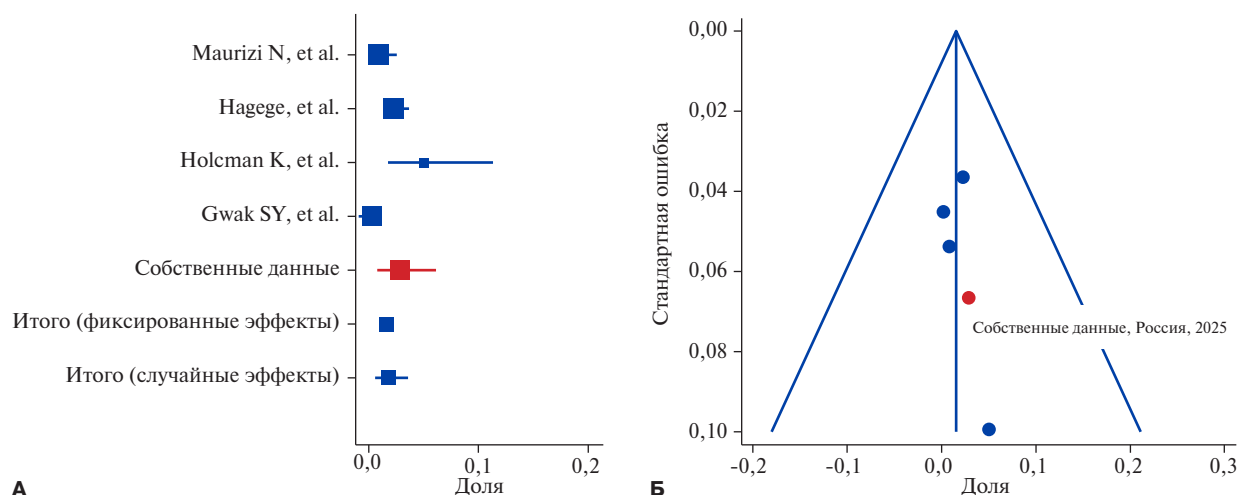


Рис. 2. Метаанализ частоты встречаемости AL среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (А) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (Б) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

ATTRv зарегистрирован у 73 из 5356 пациентов, что составило 1,2% (95% ДИ: 0,53-2,15). Гетерогенность исследований оказалась высокой ($I^2=86,03\%$), однако публикационный сдвиг выявлен не был (рис. 3). Частота ATTRv в российской когорте не отличалась от других исследований ($p=0,69$).

Болезнь Фабри

У 66-летнего пациента с обструктивной ГКМП после миоэпектомии выявлен патогенный вариант в гене *GLA* (p.N215S). Сниженная активность α -галактозидазы А (0,66 мкмоль/л/ч, норма >1,89) и повышенный уровень lyso-Gb3 (5,46 нг/мл, норма

≤2,1) в крови подтвердили болезнь Фабри. Гистология миокарда показала гипертрофию кардиомиоцитов с выраженной вакуолизацией. На ЭКГ присутствовал типичный признак — полная блокада правой ножки пучка Гиса. Системных проявлений не было. Ферментозаместительная терапия начата через 2 мес. Семейный скрининг выявил бессимптомное носительство патогенного варианта у дочери (поставлена под диспансерное наблюдение).

Отбор и характеристика включенных в метаанализ исследований для болезни Фабри представлены на рисунке 4 и в таблице 1. Болезнь Фабри зарегистрирована

Таблица 1

Публикации, включенные в метаанализ частоты AL, ATTRv и болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП

Публикации	Размер выборки, n	Возраст, лет	Доля мужчин, %	Дополнительные критерии отбора	Доля AL, n (%)	Доля ATTRv, n (%)	Доля Фабри, n (%)	Подтверждение диагноза
Maurizi N, et al., Италия, 2020 [22]	343	60±13	58	≥40 лет, специализированный центр по амилоидозу	3 (0,9)	11 (3,2)	6 (1,7)	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия
Надеже А, et al., Франция, 2019 [23]	748	55±18	69	регистр ГКМП	17 (2,3)	26 (3,5)	9 (1,2)	ДНК
Holcman K, et al., Польша, 2024 [9]	100	60±14	67	нет	5 (5,0)	4 (4,0)	–	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия
Gwak SY, et al., Корея, 2024 [8]	492	50±15	71	исключали семейные верушенные ГКМП; специализированный центр по болезни Фабри	1 (0,2)	3 (0,6)	27 (5,5)	ДНК, МРТ, энзимодиагностика
Lopes LR, et al., Великобритания, 2019 [11]	770	49±16	67	специализированный центр по кардиомиопатиям	–	1 (0,1)	–	ДНК, сцинтиграфия
Oktaу V, et al., Турция, 2023 [24]	392	50±16	68	многоцентровое исследование ГКМП	–	1 (0,3)	2 (0,5)	ДНК
Tran Vu MT, et al., Вьетнам, 2019 [25]	104	49±16	64	нет	–	0 (0)	1 (1,0)	ДНК
Jaaskelainen P, et al., Финляндия, 2019 [26]	382	53±14	62	нет	–	0 (0)	2 (0,5)	ДНК
Mazzarotto F, et al., Италия, 2018 [27]	613	46±19	63	специализированный центр по кардиомиопатиям	–	6 (1,0)	4 (0,7)	ДНК
Hoss S, et al., Канада, 2020 [28]	1343	нет данных	нет данных	специализированный центр по ГКМП	–	2/691 (0,3)	11/1148 (1,0)	ДНК, МРТ, энзимодиагностика
Nguyen K, et al., Франция, 2019 [29]	200	55	66	нет	–	1 (0,5)	1 (0,5)	ДНК, энзимодиагностика
Damy T, et al., Франция, 2016 [10]	298	62±12	74	специализированный центр по амилоидозу	–	15 (5,0)	–	ДНК, биопсия, сцинтиграфия
Savostyanov K, et al., Россия, 2022 [4]	1009	50	57	нет	–	–	4 (0,4)	ДНК, энзимодиагностика
Batman HA, et al., Турция, 2019 [19]	80	42±13	66	18-65 лет, необструктивная ГКМП	–	–	2 (2,5)	ДНК, энзимодиагностика
Azevedo O, et al., Португалия, 2020 [18]	780	66±14	60	исключение носителей варианта с эффектом основателя	–	–	7 (0,9)	ДНК, энзимодиагностика
Zemanek D, et al., Чехия, 2022 [30]	589	58±15	66	нет	–	–	6 (1,0)	ДНК, энзимодиагностика
Собственные данные, Россия, 2025	223	54±15	55	нет	6 (2,7)	3 (1,4)	1 (0,5)	ДНК, ИМХ, биопсия, сцинтиграфия, энзимодиагностика

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота (генетический анализ), ИМХ — иммунохимический анализ, МРТ — магнитно-резонансная томография, AL — амилоид легких цепей иммуноглобулинов, ATTRv — наследственный транстиретиновый амилоидоз.

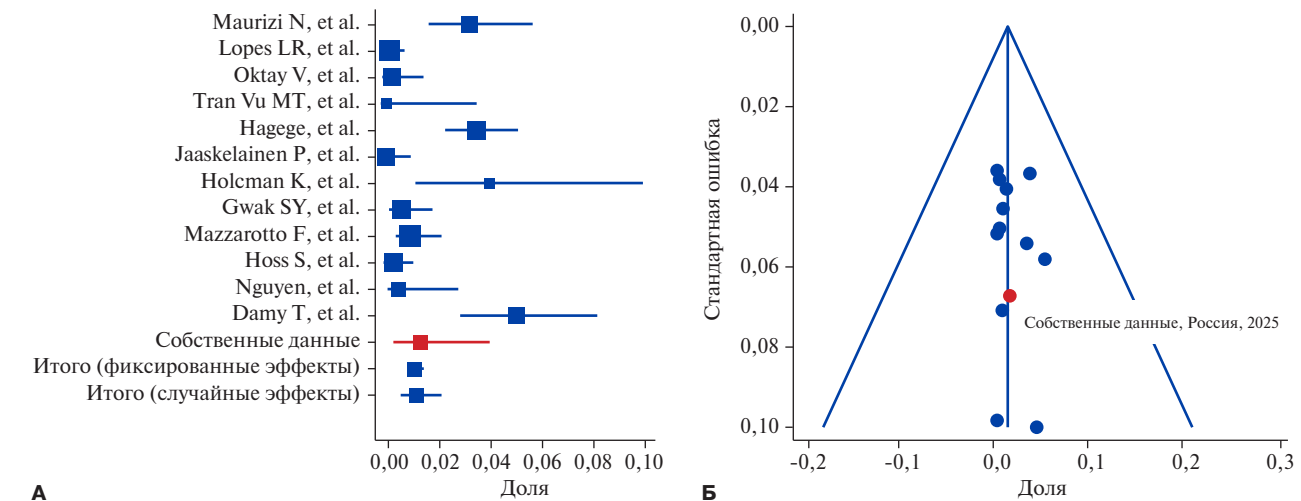


Рис. 3. Метаанализ частоты встречаемости ATTRv среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (**А**) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (**Б**) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

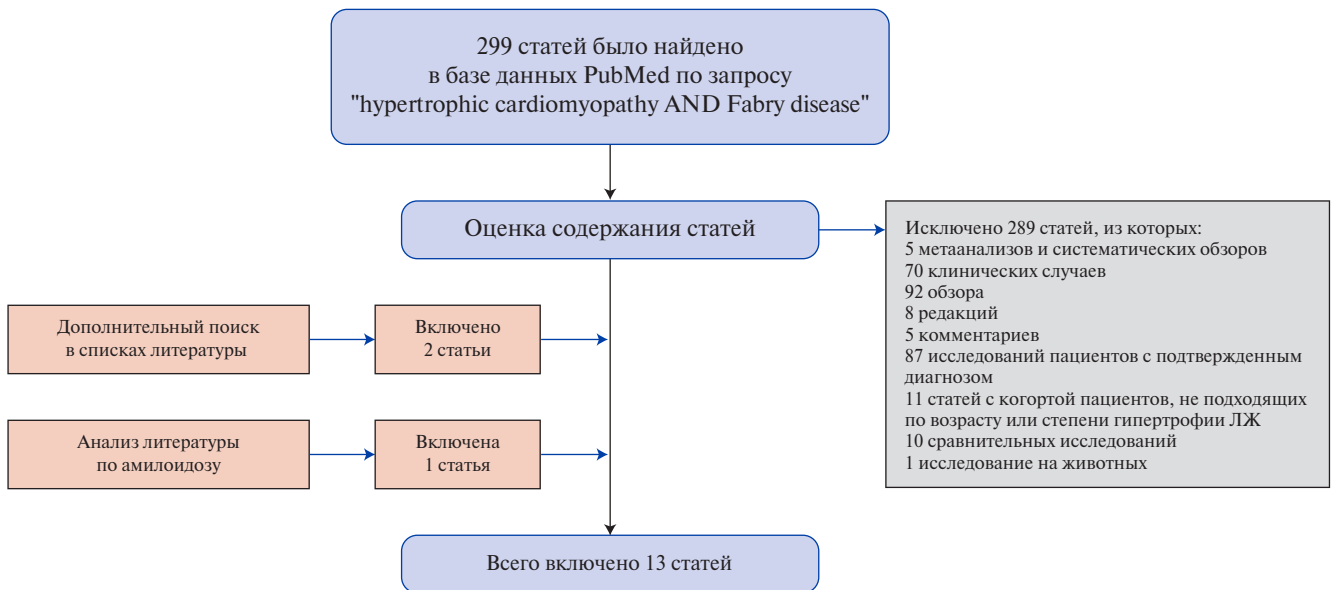


Рис. 4. Поиск публикаций для метаанализа частоты болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

у 1,2% (95% ДИ: 0,72-1,75) — у 83 из 7103 пациентов. Гетерогенность исследований оказалась высокой ($I^2=73,12\%$), признаков публикационного сдвига не выявлено (рис. 5). Сравнение нашей группы с данными метаанализа других исследований показало значимое различие ($p=0,018$). Однако после исключения специализированного по болезни Фабри центра [8], в котором распространенность фенокопии была равной 5,5%, статистических различий не наблюдали ($p=0,47$).

Обсуждение

В нашей выборке частота встречаемости AL и ATTRv составила 2,7% и 1,4%, соответственно, и оказалась сопоставима с данными других исследований. Мы проанализировали публикации, вошедшие в метаанализ,

в которых результаты отличались от средних значений. В исследовании Holcman K, et al. (2024) амилоидоз встречался чаще (5% AL, 4% ATTRv), что, вероятно, связано с широким применением биопсии сердца [9]. В работе Damy T, et al. (2016) частота ATTRv достигла 5%, что может быть объяснено высокой долей пациентов с симметричной гипертрофией ЛЖ, тяжелой сердечной недостаточностью и чернокожих, среди которых наблюдается высокая распространенность *TTR*-варианта p.V122I (V142I) [10]. В исследовании Lopes LP, et al. (2019), напротив, распространенность ATTRv составила всего 0,1%. Из 6 носителей редких вариантов в гене *TTR* (0,8%) амилоидоз сердца был подтвержден только у 1 пациента. Авторы подчеркивают необходимость клинического подтверждения диагно-

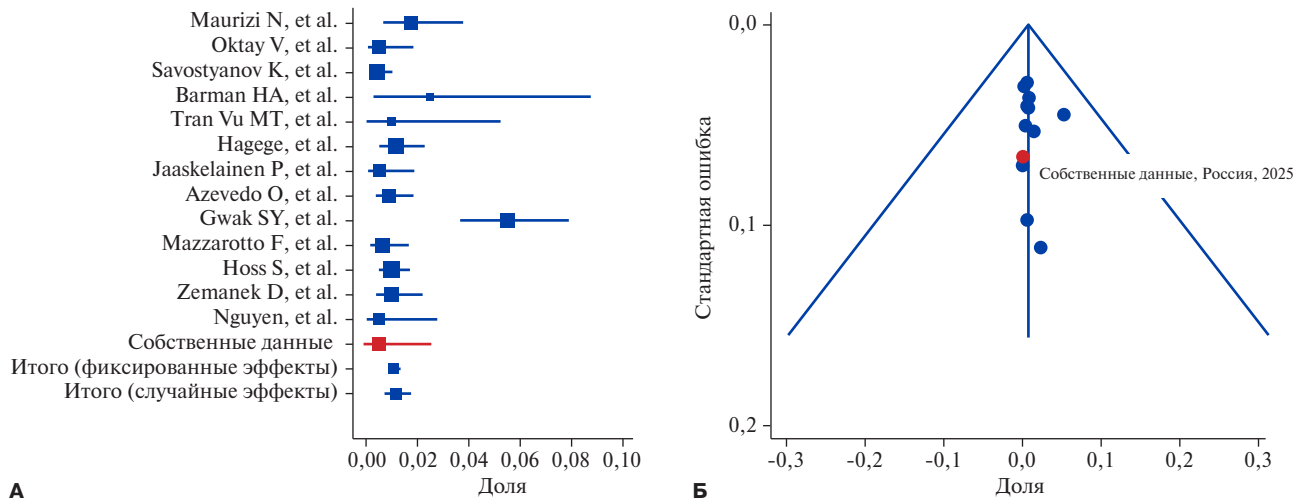


Рис. 5. Метаанализ частоты встречаемости болезни Фабри среди взрослых больных с фенотипом ГКМП. Forest-plot (**А**) демонстрирует высокую гетерогенность включенных исследований; funnel-plot (**Б**) указывает на нахождение всех публикаций внутри ДИ.

за у носителей *TTR*-вариантов из-за неполной пенетрантности и возможного наличия других причин фенотипа, например, мутаций в саркомерных генах [11]. Следует учесть, что скintiграфия при некоторых *TTR*-вариантах дает ложноотрицательные результаты [12].

Мы не исключаем недооценку распространенности ненаследственной формы АТТР (АТТРwt), которая могла быть связана с отсутствием стандартизированной диагностики, в особенности в первые годы включения пациентов, и относительно молодым возрастом наших больных (54 года), в то время как АТТРwt-амилоидоз чаще дебютирует в старческом возрасте [13].

В метаанализе 2022г [14] частота амилоидоза у больных с фенотипом ГКМП составила 7%, включая 4,5% AL, что выше наших 1,8%. Очевидно, это обусловлено включением данных только из двух специализированных центров, в одном из которых включались пациенты 40 лет и старше. В метаанализе Antonopoulos AS, et al. (2022) было рассмотрено 4 исследования [15], частота АТТР варьировала от 2 до 15% в зависимости от дизайна исследования и экспертности центра. Из-за высокой гетерогенности усредненные значения не приводятся, поэтому сопоставить результаты с нашим метаанализом проблематично.

У 1 пациента с обструктивной ГКМП была выявлена болезнь Фабри с поздним дебютом и изолированным кардиальным фенотипом, характерным для обнаруженного патогенного варианта в гене *GLA*. Единственным "красным флагом" стала блокада правой ножки пучка Гиса, что подчеркивает диагностическое значение ЭКГ [16]. Более половины больных с гипертрофией ЛЖ при болезни Фабри имеют асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки, 10% нуждаются в хирургическом лечении обструкции, и четверть не имеют внесердечных проявлений [17], что увеличивает схожесть этой фенокопии с саркомерной ГКМП и затрудняет ее диа-

гностику только на основании клинических признаков. В 2 российских исследованиях, нашем и Savostyanov K, et al. (2022) [4], скрининг проводился в неспециализированных учреждениях, что объясняет низкую (0,4–0,5%), по сравнению со средними данными, частоту заболевания. В то же время в исследовании Gwak SY, et al. распространенность в 5,5% очевидно связана с экспертностью центра [8]. Распространенность также зависела от региона проживания, где могут встречаться варианты с эффектом основателя [18] и от возраста пациентов (чем моложе когорта, тем выше вероятность выявления болезни Фабри) [19].

В метаанализе 26 исследований (>10000 пациентов) частота болезни Фабри среди больных с ГКМП или неясной гипертрофией ЛЖ ($\geq 1,3$ см) после переоценки патогенности вариантов в гене *GLA* по критериям ACMG снизилась с 1,4% до 1,2% [20]. В другом метаанализе (16 исследований, 5491 пациент) частота составила 0,9% и не различалась у мужчин и женщин [21]. В нашем метаанализе частота болезни Фабри среди пациентов с ГКМП составила 1,2% (0,9% без учета данных Gwak SY, et al.), что сопоставимо с ранее опубликованными результатами и очевидно отражает истинную распространенность этой фенокопии.

Ограничения исследования включают небольшую собственную когорту и отсутствие в некоторых публикациях данных о методах верификации диагноза фенокопий, что могло привести к завышению их распространенности.

Заключение

Фенокопии составляют существенную долю в спектре причин развития фенотипа ГКМП у взрослых. Результаты метаанализа, охватывающего данные из разных регионов мира, включая Россию, можно считать репрезентативными. Повышенная клиническая

настороженность в сочетании с обязательным проведением генетического тестирования могут способствовать повышению выявляемости редких заболеваний, маскирующихся под ГКМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bokeria IA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6387. (In Russ.) Бокерия Л.А., Шляхто Е.В., Габрусенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6387. doi:10.15829/1560-4071-2025-6387. EDN: BUUCJT.
2. Blagova OV, Zaklyazminskaya EV, Kogan EA, et al. Syndrome of Primary Myocardial Hypertrophy: Clinical and Morphological, Genetic Diagnostics and Comparison of Sarcomeric Variants of Cardiomyopathy and its Phenocopy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):484-94. (In Russ.) Благова О.В., Заклязьминская Е.В., Коган Е.А. и др. Синдром первичной гипертрофии миокарда: клинко-морфологическая, генетическая диагностика и сопоставление саркомерных вариантов кардиомиопатии и ее фенокопии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):484-94. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-484-494. EDN: RUXARV.
3. Nasonova SN, Zhiron IV, Shoshina AA, et al. Cardiac amyloidosis expert center: current status and prospects. Terapevticheskiy arkhiv. 2024;96(4):321-9. (In Russ.) Насонова С.Н., Жирон И.В., Шошина А.А. и др. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. Терапевтический архив. 2024;96(4):321-9. doi:10.26442/00403660.2024.04.202677.
4. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):199. doi:10.1186/s13023-022-02319-4.
5. Chumakova OS, Baklanova TN, Milovanova NV, Zateyshchikov DA. Hypertrophic Cardiomyopathy in Underrepresented Populations: Clinical and Genetic Landscape Based on a Russian Single-Center Cohort Study. Genes (Basel). 2023;14:2042. doi:10.3390/genes14112042.
6. Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Clin Pharmacol Therapy. 2020;29(1):13-24. (In Russ.) Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13-24. doi:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
7. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. JAMA Surg. 2021;156(8):787-8. doi:10.1001/jamasurg.2021.0522.
8. Gwak SY, Seo J, Seo GH, et al. Role of Genetic Testing in Diagnosis and Prognosis Prediction in Hypertrophic Cardiomyopathy in Korea. J Korean Med Sci. 2024;39(50):e313. doi:10.3346/jkms.2024.39.e313.
9. Holcman K, Kostkiewicz M, Szot W, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with unexplained increased left ventricular wall thickness. Int J Cardiovasc Imaging. 2024;40(8):1693-703. doi:10.1007/s10554-024-03158-z.
10. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. Eur Heart J. 2016;37(23):1826-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv583.
11. Lopes LR, Futema M, Akhtar MM, et al. Prevalence of TTR variants detected by whole-exome sequencing in hypertrophic cardiomyopathy. Amyloid. 2019;26(4):243-7. doi:10.1080/13506129.2019.1665996.
12. Rahim MA, Jani V, Gupta V, et al. High rate of false negative 99mTc-pyrophosphate scintigraphy scans in patients with Leu58His transthyretin amyloid cardiomyopathy. Amyloid. 2025;23:1-3. doi:10.1080/13506129.2025.2493688.
13. Polyakova AA, Semernin EN, Sitnikova MYu, et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of elderly patients with chronic heart failure and long-livers. Kardiologiya. 2018;58(25):12-8. (In Russ.) Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю. и др. Транстретининовый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. Кардиология. 2018;58(25):12-8. doi:10.18087/cardio.2390.
14. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. Eur J Heart Fail. 2022;24(12):2342-51. doi:10.1002/ehf.2532.
15. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2022;24(9):1677-96. doi:10.1002/ehf.2589.
16. Chumakova OS, Isaeva MYu, Koroleva OS, et al. The role of electrocardiography in diagnosing cardiomyopathies and athlete's heart. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4023. (In Russ.) Чумакова О.С., Исаева М.Ю., Королева О.С. и др. Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3S):4023. doi:10.15829/1560-4071-2020-4023. EDN: NRZSRT.
17. Moiseev SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2023;32(1):36-41. (In Russ.) Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(1):36-41. doi:10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.
18. Azevedo O, Marques N, Reis L, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? Am Heart J. 2020;226:114-26. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.006.
19. Barman HA, İkitimur B, Kılıçkiran Avcı B, et al. The Prevalence of Fabry Disease Among Turkish Patients with Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from a Screening Study. Balkan Med J. 2019;36(6):354-8. doi:10.4274/balkanmedj.galeenos.2019.5125.
20. Monda E, Diana G, Graziani F, et al. Impact of GLA Variant Classification on the Estimated Prevalence of Fabry Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Screening Studies. Circ Genom Precis Med. 2023;16(6):e004252. doi:10.1161/CIRCGEN.123.004252.
21. Doherty D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018;55(4):261-8. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105080.
22. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2020;300:191-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.051.
23. Hagège A, Puscas T, El Hachmi M, et al. The French hypertrophic cardiomyopathy gene register: A systematic large gene screening for hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2024;417:132542. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132542.
24. Oktay V, Tüfekçioğlu O, Yılmaz DÇ, et al. The Definition of Sarcomeric and Non-Sarcomeric Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients: A Multicenter Diagnostic Study Across Türkiye. Anatol J Cardiol. 2023;27(11):628-38. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2023.2805.
25. Tran Vu MT, Nguyen TV, Huynh NV, et al. Presence of Hypertrophic Cardiomyopathy Related Gene Mutations and Clinical Manifestations in Vietnamese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J. 2019;83(9):1908-16. doi:10.1253/circj.CJ-19-0190.
26. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, et al. Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2019;6(2):436-45. doi:10.1002/ehf2.12420.
27. Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B, et al. Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: the experience of two decades of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy at a single center. Genet Med. 2019;21(2):284-92. doi:10.1038/s41436-018-0046-0.
28. Hoss S, Habib M, Silver J, et al. Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance. Circ Genom Precis Med. 2020;13(2):e002748. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002748.
29. Nguyen K, Roche S, Donal E, et al. Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Genom Precis Med. 2019;12(5):e002500. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002500.
30. Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. ESC Heart Fail. 2022;9(6):4160-6. doi:10.1002/ehf2.14135.

Адреса организаций авторов: ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 ДЗМ, ул. Волынская, д. 7, Москва, 119620, Россия; ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Москва, 121359, Россия; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Госпитальная пл., д. 2, Москва, 111020, Россия.

Addresses of the authors' institutions: City Clinical Hospital № 17, Moscow Health Department, 7 Volynskaya St., Moscow, 119620, Russia; Central State Medical Academy, Marshal Timoshenko St., 19, building 1A, Moscow, 121359, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; Bauman City Clinical Hospital № 29, Hospital Square, 2, Moscow, 111020, Russia.

Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга

Мирошникова В. В.^{1,2}, Изюмченко А. Д.^{1,2}, Музалевская М. В.^{3,4}, Легостаева К. В.², Грунина М. Н.^{1,2}, Драчева К. В.¹, Уразгильдеева С. А.^{3,4,5}, Беркович О. А.², Баранова Е. И.², Глотов О. С.⁶, Куликов А. Н.², Гуревич В. С.^{3,4,7}, Пчелина С. Н.^{1,2}

Цель. Определение частоты патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), с оценкой доли полигенной СГХС согласно шкале генетического риска (ШГР) 6-SNP среди пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС в Санкт-Петербурге.

Материал и методы. В рамках исследования была проведена апробация гибридной таргетной панели для генодиагностики наследственных дислипидемий, включающей расширенный список генов, ассоциированных с моногенными дислипидемиями, и ряд однонуклеотидных вариантов, связанных с полигенной гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистым риском. Генетическое тестирование было выполнено для 125 пациентов.

Результаты. Всего выявлено 26 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *LDLR* у 38 пациентов, 6 вариантов неопределенного клинического значения в гене *LDLR* у 7 пациентов, патогенный вариант в гене *APOB* c.10580G>A p.Arg3527Gln выявлен у 6 пациентов. Наибольшая выявляемость причинных генетических вариантов (66,7%) была отмечена, как и ожидалось, в подгруппе пациентов с определенной СГХС. В подгруппах с диагнозом возможная и вероятная СГХС преобладали пациенты с высоким полигенным риском развития гиперхолестеринемии.

Заключение. Использование расширенной NGS панели, включающей гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может быть критически важным для проведения дифференциальной диагностики, определения этиологии гиперхолестеринемии и для персонализации подходов к лечению.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, полигенная гиперхолестеринемия, дислипидемия, таргетное секвенирование, шкала генетического риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", Гатчина; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ "Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства", Санкт-Петербург; ⁴Научно-клинический и образовательный центр "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; ⁵Курортная кардиологическая клиника "Чёрная речка", Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург; ⁷ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мирошникова В. В. * — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики; зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0003-3160-2314, Изюмченко А. Д. — аспирант отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики, ORCID: 0000-0003-2919-1878, Музалевская М. В. — врач-кардиолог; аспирант, ORCID: 0000-0002-7954-8567, Легостаева К. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, врач-терапевт терапевтического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-7006-0215, Грунина М. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики; м.н.с. отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0002-1186-1303, Драчева К. В. — к.б.н., м.н.с. отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0002-6972-7924, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. Научно-клинического отдела атеросклероза (Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена); консультант-кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена; руководитель центра липидологии клиники, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Беркович О. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца института сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Баранова Е. И. — д.м.н.; профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Глотов О. С. — д.б.н., зав. отделом экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0002-0091-2224, Куликов А. Н. — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, зав. кафедрой функциональной диагностики, директор научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-4544-2967, Гуревич В. С. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-клинического отдела атеросклероза; профессор кафедры госпитальной терапии, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, вице-президент Национального Общества по изучению Атеросклероза, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Пчелина С. Н. — д.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0001-7431-6014.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mutantropol@mail.ru

СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска, GWAS — полно-геномный анализ ассоциаций, NGS — секвенирование нового поколения.

Рукопись получена 18.06.2025

Рецензия получена 22.08.2025

Принята к публикации 29.08.2025



Для цитирования: Мирошникова В. В., Изюмченко А. Д., Музалевская М. В., Легостаева К. В., Грунина М. Н., Драчева К. В., Уразгильдеева С. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Глотов О. С., Куликов А. Н., Гуревич В. С., Пчелина С. Н. Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6432. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6432. EDN: MCOSAZ

Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents

Miroshnikova V. V.^{1,2}, Izyumchenko A. D.^{1,2}, Muzalevskaya M. V.^{3,4}, Legostaeva K. V.², Grunina M. N.^{1,2}, Dracheva K. V.¹, Urazgildeeva S. A.^{3,4,5}, Berkovich O. A.², Baranova E. I.², Glotov O. S.⁶, Kulikov A. N.², Gurevich V. S.^{3,4,7}, Pchelina S. N.^{1,2}

Aim. To determine the frequency of pathogenic and likely pathogenic variants associated with familial hypercholesterolemia (FH) with assessment of the proportion of polygenic FH according to the 6-SNP genetic risk score (GRS) among patients diagnosed with possible/probable/definite FH in St. Petersburg.

Material and methods. This study tested a hybrid targeted panel for gene diagnostics of hereditary dyslipidemias, including an expanded list of genes associated with monogenic dyslipidemias and a number of single-nucleotide variants associated with polygenic hypercholesterolemia and cardiovascular risk. Genetic testing was performed on 125 patients.

Results. A total of 26 pathogenic and likely pathogenic variants in the *LDLR* gene were identified in 38 patients, while 6 variants of uncertain clinical significance in the *LDLR* gene — in 7 patients, and a pathogenic variant 10580G>A (p.Arg3527G) in the *APOB* gene — in 6 patients. The highest detection rate of causal genetic variants (66,7%) was observed, as expected, in the subgroup of patients with definite FH. Patients with a high polygenic risk of hypercholesterolemia predominated in the subgroups diagnosed with possible and probable FH.

Conclusion. The use of an expanded next-generation sequencing (NGS) panel, including genes for hereditary dyslipidemias, as well as loci for calculating the GRS, may be critical for differential diagnosis, determining the etiology of hypercholesterolemia, and personalizing treatment approaches.

Keywords: familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia, dyslipidemia, targeted sequencing, genetic risk score.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Center "Kurchatov Institute", Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ³Sokolov North-West District Research and Clinical Center, Saint Petersburg; ⁴Cardiology Research Clinical and Educational Center, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; ⁵Chernaya Rechka Resort Cardiology Clinic, Saint Petersburg; ⁶Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg; ⁷Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Miroshnikova V. V.* ORCID: 0000-0003-3160-2314, Izyumchenko A. D. ORCID: 0000-0003-2919-1878, Muzalevskaya M. V. ORCID: 0000-0002-7954-8567, Legostaeva K. V. ORCID: 0000-0002-7006-0215, Grunina M. N. ORCID: 0000-0002-1186-1303, Dracheva K. V. ORCID: 0000-0002-6972-7924, Urazgildeeva S. A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Glotov O. S. ORCID: 0000-0002-0091-2224, Kulikov A. N. ORCID: 0000-0002-4544-2967, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Pchelina S. N. ORCID: 0000-0001-7431-6014.

*Corresponding author: mutantropol@mail.ru

Received: 18.06.2025 **Revision Received:** 22.08.2025 **Accepted:** 29.08.2025

For citation: Miroshnikova V. V., Izyumchenko A. D., Muzalevskaya M. V., Legostaeva K. V., Grunina M. N., Dracheva K. V., Urazgildeeva S. A., Berkovich O. A., Baranova E. I., Glotov O. S., Kulikov A. N., Gurevich V. S., Pchelina S. N. Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6432. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6432. EDN: MCOSAZ

Ключевые моменты

- У пациентов с возможной и вероятной семейной гиперхолестеринемией существенный вклад вносит полигенная гиперхолестеринемия (до 35,1% для примененной шкалы генетического риска (ШГР)).
- Расширенная NGS панель, включающая гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может эффективно применяться для проведения дифференциальной диагностики, определения этиологии гиперхолестеринемии и для персонализации подходов к лечению.

Key messages

- In patients with possible and probable familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia makes a significant contribution (up to 35,1% for the applied genetic risk score (GRS)).
- The expanded NGS panel, which includes the genes of hereditary dyslipidemia, as well as loci for calculating GRS, can be effectively used for differential diagnosis, determining the etiology of hypercholesterolemia, and for personalizing treatment approaches.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) плазмы крови и высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность гетерозиготной СГХС в разных регионах России составляет от 1:108 до 1:173 [1]. В то же время 90% случаев СГХС как в мире, так и в России остаются недиагностированными,

что подчеркивает необходимость внедрения эффективных программ скрининга СГХС [2].

Моногенные формы СГХС, как правило, обусловлены мутациями в генах рецептора ЛНП — *LDLR* (90%), аполипопротеина В — *APOB* (5-10%), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 — *PCSK9* (<1%) [3, 4]. Генетическое тестирование СГХС дает возможность провести уточненную стратификацию сердечно-сосудистого риска: наличие патогенных вариантов увеличивает риск ишемической болезни сердца в 22 раза в популяции, а среди лиц с одинаковыми значениями ХС-ЛНП при выявлении

Таблица 1

Характеристики группы пациентов с СГХС

	Общая выборка (N=125)	Подгруппа с возможной СГХС (N=37)	Подгруппа с вероятной СГХС (N=28)	Подгруппа с определенной СГХС (N=60)
Средний возраст, лет	51±14	51±12	55±13	49±15
Пол (М/Ж)	54/71	23/14	13/15	18/42
Максимальная концентрация ОХС плазмы крови, ммоль/л	10,5±2,6	9,7±2,5	9,9±2,9	10,9±2,5
Концентрация ОХС плазмы крови, ммоль/л	7,7±2,8	7,0±2,4	7,4±2,4	8,5±3,1
Концентрация ХС-ЛНП, ммоль/л	5,3±2,4	4,4±1,6	5,1±2,2	6,2±2,8
Ксантомы, n (%)	59 (47%)	2 (5%)	9 (32%)	48 (86%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	72 (58%)	19 (51%)	15 (54%)	39 (65%)

Сокращения: ОХС — общий холестерин плазмы крови, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

патогенных вариантов риск повышается в 3 раза [2]. При этом тип патогенного генетического варианта является независимым предиктором недостижения целевых значений ХС-ЛНП [2]. Вероятность выявления генетической причины заболевания тем выше, чем более выражена клиническая картина (повышение уровня ХС-ЛНП, ксантоматоз, семейный анамнез), и у лиц с диагнозом "определенная СГХС" (>8 баллов по голландским диагностическим критериям) составляет 50-80% [5, 6]. Так, в нашем предыдущем исследовании у пациентов с СГХС выявляемость составила 58% [7]. Секвенирование нового поколения (NGS) является основным подходом генетической диагностики СГХС, поскольку позволяет включить в анализ кодирующие области всех генов, при этом кроме канонических генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, международным консорциумом в настоящее время рекомендовано исследовать гены фенкопий СГХС (*APOE* (аполипопротеин Е), *LDLRAP1* (адапторный белок для рецептора ЛНП), *LIPA* (лизосомальная кислая липаза), *ABCG5* и *ABCG8* (транспортеры стеролов)), для которых существуют отдельные терапевтические подходы [2, 4, 5]. В частности, нами и другими авторами в России недавно было описано несколько случаев ситостеролемии, связанной с патогенными вариантами в генах *ABCG5*, *ABCG8* и имеющей клиническую картину схожую с СГХС [8].

Важно отметить, что у пациентов с предполагаемым диагнозом СГХС, у которых не удается обнаружить патогенные варианты в вышеперечисленных генах, заболевание может иметь полигенную природу [4]. Потому одним из востребованных подходов к увеличению предсказательной ценности генетического тестирования при СГХС является разработка шкал генетического риска (ШГР) на основе данных исследований по полно-геномному анализу ассоциаций (GWAS), которые могли бы учитывать суммарный вклад рискованных и протективных аллелей в генах, связанных с липидным обменом [9, 10]. Таким образом ШГР может использоваться для прогнози-

рования индивидуального риска развития заболевания [11]. Проведение такого генетического тестирования на текущий момент не входит в клинические рекомендации, однако для полигенной гиперхолестеринемии были предложены различные варианты ШГР [9]. Наиболее часто используемой на данный момент является ШГР 6-SNP, включающая 6 полиморфных генетических вариантов, ассоциированных с уровнем ХС-ЛНП (rs629301 (*CELSR2/SORT1*), rs1367117 (*APOB*), rs4299376 (*ABCG5/8*), rs6511720 (*LDLR*), rs7412 и rs429358 (*APOE*)), продемонстрировавшая свою эффективность на нескольких европейских популяциях [12]. Как правило, ШГР помогает объяснить в среднем 20% всех случаев, когда не удастся выявить патогенные варианты в генах СГХС [4, 5]. В целом, опыт ведущих лабораторий, разрабатывающих решения для диагностики СГХС и других наследственных дислипидемий, показывает целесообразность учета маркеров полигенной СГХС в дизайне таргетной панели [4].

Нами была разработана таргетная панель, включающая расширенный список генов, ассоциированных с моногенными дислипидемиями, и ряд однонуклеотидных вариантов, связанных с полигенной гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистым риском по данным GWAS. Цель настоящего исследования — определить частоту патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с СГХС, наряду с оценкой доли полигенной СГХС согласно ШГР 6-SNP среди пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС в Санкт-Петербурге.

Материал и методы

В исследование было включено 125 пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС, которые наблюдались в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова или Центре атеросклероза и нарушений липидного обмена на базе ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА" (табл. 1). Диагноз СГХС устанавливался на основании Голландских диагностических критериев [2]. Всем пациентам была проведена генетиче-

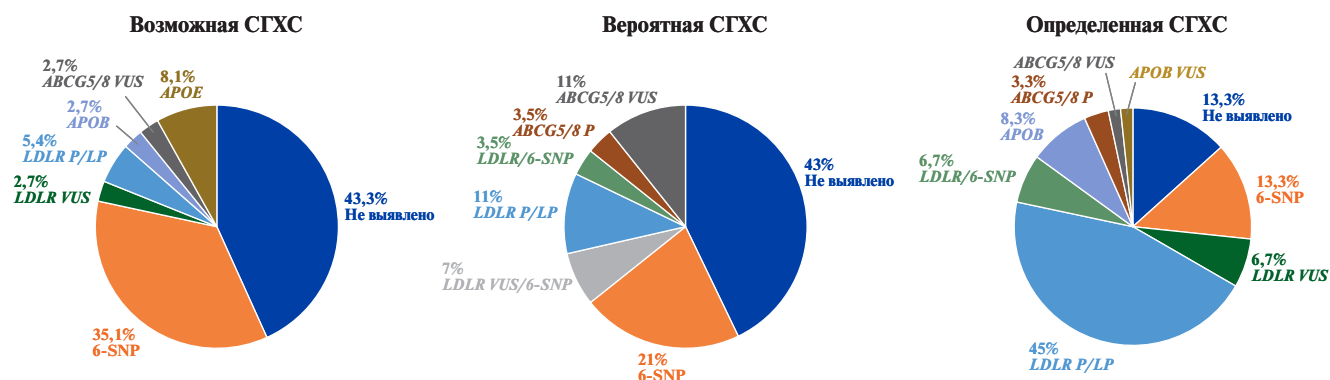


Рис. 1. Распределение генетических вариантов и доля пациентов с высоким полигенным риском в зависимости от клинического диагноза СГХС.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, P — патогенный, LP — вероятно патогенный, VUS — вариант неопределенного клинического значения, 6-SNP — высокий полигенный риск по ШГР 6-SNP.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ская диагностика СГХС. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Локальными этическими комитетами ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. До включения в исследование у участников было получено письменное информированное согласие.

Генетическая диагностика проводилась в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенол-хлороформным методом. Библиотеки готовили с использованием набора реагентов Prep&Seq (Parseq Lab Co, Россия) и панели "Дислипидемия и риск ССЗ", включающей кодирующие регионы следующих генов: *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CREB3L3*, *GCK*, *CYP27A1*, *CYP7A1*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *HNFA1*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LPL*, *LRP6*, *MTTP*, *MYLIP*, *NPC1L1*, *PCSK9*, *PNPLA5*, *SAR1B*, *SCARB1*, *SORT1*, *STAP1*, *TTR*, а также полиморфные маркеры rs629301, rs1367117, rs4299376, rs6511720, rs7412, rs429358 (VariFind LM assay IL-v1.1.1, Parseq Lab Co, Россия). Контроль качества библиотек был проведен с помощью Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, США) и Qubit (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование проводили в режиме парных ридов 2*150 на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Данные секвенирования были обработаны автоматизированной программой Seq&Go Software (Parseq Lab Co, Россия). Выявленные генетические варианты были проаннотированы и описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей использованы базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных ва-

риантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования, а также рекомендаций ACMG2015. Верификация всех выявленных вариантов проводилась методом Сэнгера на секвенаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия) с использованием набора реагентов BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США), результаты анализировали с помощью программного обеспечения Mutation Surveyor (Soft Genetics, США). Значение ШГР 6-SNP рассчитывалось по взвешенной сумме рисков аллелей, как описано ранее [12].

Результаты

На рисунке 1 представлены результаты распределения выявленных генетических факторов в зависимости от клинического диагноза пациентов (возможная/вероятная/определенная СГХС). Наибольшая выявляемость причинных генетических вариантов (66,7%) была отмечена, как и ожидалось, в подгруппе пациентов с определенной СГХС. В подгруппе с диагнозом возможная СГХС преобладали пациенты без патогенных генетических вариантов, но с высоким полигенным риском развития гиперхолестеринемии. В качестве критерия высокого полигенного риска принимали значения $\geq 0,79$, что соответствует 80% процентилу, ранее рассчитанному для российской популяции [13]. Средние значения ШГР 6-SNP между исследуемыми группами не различались (0,73 (-0,22-0,93) для возможной, 0,73 (0,21-1,10) для вероятной, 0,73 (0,15-1,00) для определенной СГХС, $p > 0,05$).

Список всех выявленных патогенных/вероятно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного клинического значения, представлен в таблице 2. Чаще всего у пациентов с СГХС выявляли варианты в гене *LDLR* (82,6% от всех выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов), в т.ч. в настоящей работе были обнаружены новые не описанные ранее варианты (табл. 2).

Таблица 2

Список выявленных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *ABCG5/8*

Количество пациентов	Геномная координата (GRCh38)	Замена в транскрипте и в белке	dbSNP ID	Clinvar ID	Патогенность
Варианты в гене <i>LDLR</i>					
1	chr19: 11100252	c.97C>T p.Gln33Ter	rs121908024	3683	патогенный
1	chr19: 11100255	c.100T>G p.Cys34Gly	rs879254405	251018	патогенный
1	chr19: 11100347	c.190+2T>C	новый	–	неопределенного значения
1	chr19: 11102732	c.259T>G p.Trp87Gly	rs121908025	3685	патогенный
1	chr19: 11102774	c.301G>A p.Glu101Lys	rs144172724	161266	патогенный
1	chr19: 11102787	c.313+1G>A	rs112029328	3736	патогенный
1	chr19: 11102788	c.313+2T>G	новый	–	неопределенного значения
1	chr19: 11105334	c.428G>T p.Cys143Phe	rs879254522	523723	вероятно патогенный
1	chr19: 11105337	c.433_434dupG (p.Val145Glyfs*35)	rs2077271255	870320	патогенный
1	chr19: 11105439	c.533A>C p.Asp178Ala	новый	–	вероятно патогенный
2	chr19: 11105557	c.651delTGG p.Gly219del	rs121908027	226329	патогенный
1	chr19: 11106638	c.768C>A p.Asp256Glu	rs879254671	438322	вероятно патогенный
1	chr19: 11106666	c.796G>A p.Asp266Asn	rs875989907	226334	патогенный
1	chr19: 11106668	c.798T>A p.Asp266Glu	rs139043155	161287	патогенный
1	chr19: 11106680	c.810C>A p.Cys270Ter	rs773328511	251465	патогенный
1	chr19: 11107461	c.887G>A p.Cys296Tyr	rs879254707	251502	вероятно патогенный
1	chr19: 11107462	c.888C>A p.Cys296Ter	rs879254708	251504	патогенный
4	chr19: 11110697	c.986G>A p.Cys329Tyr	rs761954844	226344	патогенный
3	chr19: 11110759	c.1048C>T p.Arg350Ter	rs769737896	226342	патогенный
1	chr19: 11111639	c.1186G>C p.Gly396Arg	rs879254820	870321	неопределенного значения
1	chr19: 11113268	c.1187-10G>A	rs765696008	588170	патогенный
4	chr19: 11113293	c.1202T>A p.Leu401His	rs121908038	3735	вероятно патогенный
1	chr19: 11113542	c.1366C>T p.Leu456Phe	rs761004553	926526	вероятно патогенный*
1	chr19: 11113652-11113653	c.1478_1479delCT p.(Ser493Cysfs*42)	rs869025453	222688	патогенный
1	chr19: 11116873	c.1720C>T p.Arg574Cys	rs185098634	183123	неопределенного значения
1	chr19: 11116886	c.1732G>T p.Val578Phe	rs1301458707	1321219	неопределенного значения
3	chr19: 11116928	c.1775G>A p.Gly592Glu	rs137929307	161271	вероятно патогенный
1	chr19: 11120412	c.2030G>A p.Cys677Tyr	rs875989938	252178	вероятно патогенный
1	chr19: 11120436	c.2054C>T p.Pro685Leu	rs28942084	3702	патогенный

Таблица 2. Продолжение

Количество пациентов	Геномная координата (GRCh38)	Замена в транскрипте и в белке	dbSNP ID	Clinvar ID	Патогенность
1	chr19: 11123263	c.2230C>T p.Arg744Ter	rs200793488	430795	патогенный
1	chr19: 11128085	c.2389G>A p.Val797Met	rs750518671	226393	вероятно патогенный
2	chr19: 11128090	c.2389+5G>C	rs879255191	661713	неопределенного значения
1	chr19: 11129518	c.2395del p.Leu799SerfsTer130	новый	–	патогенный
Варианты в гене <i>APOB</i>					
6	chr2: 21006288	c.10580G>A p.Arg3527Gln	rs5742904	17890	вероятно патогенный
1	chr2: 21001940- 21001942	c.13477delCAG p.Gln4494del	rs562574661	265896	неопределенного значения
Варианты в гене <i>ABCG5</i>					
1	chr2: 43822924	c.1336C>T p.Arg446Ter	rs199689137	30485	патогенный
1	chr2: 43828024	c.593G>A p.Arg198Gln	rs141828689	284636	неопределенного значения
Варианты в гене <i>ABCG8</i>					
3	chr2: 43872094	c.1083G>A p.Trp361Ter	rs137852987	4967	патогенный
1	chr2: 43852376	c.584T>A p.Leu195Gln	rs1167870780	2203056	неопределенного значения
1	chr2: 43875362	c.1705T>C p.Ser569Pro	rs776335488	2739113	неопределенного значения
1	chr2: 43877641	c.1837T>C p.Tyr613His	rs189249032	288712	неопределенного значения
1	chr2: 43877815	c.1924G>A p.Ala642Thr	rs113005049	288467	неопределенного значения

Примечание: * — данный вариант можно считать вероятно патогенным (PM1 PM5 PP1 PP3).

Наиболее частый патогенный вариант в гене *APOB* c.10580G>A p.Arg3527Gln был выявлен у 6 пациентов (5%). Дисбеталипопротеинемия выявлена у 3 пациентов. Также было выявлено 4 гетерозиготных носителя патогенных вариантов (один из них носитель генотипа e2e2 гена *APOE*) и 5 носителей вариантов неопределенного клинического значения в генах *ABCG5/ABCG8* (табл. 2). У одного из пациентов без патогенных вариантов в основных генах СГХС были выявлены 2 редких варианта в гене *LDLRAP1*: rs386629678 chr1:25563141_25563142delinsCA c.604_605delinsCA p.Ser202His, частота неизвестна; rs147242385 chr1:25566914C>T c.849C>T p.Tyr283=, частота 0,000055).

Обсуждение

Генетическая диагностика СГХС в настоящее время представляет определенные проблемы, т.к. не у всех пациентов с гиперхолестеринемией и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний удастся установить причину заболевания. Увеличению ценности генетического тестирования должно способствовать использование расширенных панелей для дифференциальной диагностики других дислипидемий, сход-

ных по клиническим проявлениям с СГХС, развитие подходов к оценке полигенного риска заболевания, а также обследование семей и реклассификация вариантов неизвестного клинического значения.

В настоящей работе мы показываем эффективность применения новой диагностической NGS панели, которая позволяет проводить не только генодиагностику моногенной дислипидемии, включая рекомендованные гены, ассоциированные с СГХС и ее фенотипами [2, 4], но и вычислить значение наиболее используемой сегодня ШГР 6-SNP на основании носительства шести вариантов в генах липидного обмена *LDLR*, *APOB*, *APOE*, *ABCG5/8* и *SORT1* [5, 6, 11].

Ранее при использовании предложенной NGS панели для дифференциальной диагностики дислипидемий, нами был описан клинический случай сидостеролемии, обусловленной биаллельным носительством патогенных вариантов в гене *ABCG8* [8]. В настоящем исследовании мы выявили четырех носителей патогенных вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8*. Следует отметить, что вклад гетерозиготного носительства патогенных вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8* в развитие СГХС остается дискуссионным. Тем не менее варианты в этих генах могут предрасполагать к раз-

виту полигенной СГХС, и, основываясь на результатах GWAS исследований, полиморфный вариант rs4299376 *ABCG5/ABCG8* был включен в ШГР 6-SNP. Транспортёры стеролов *ABCG5* и *ABCG8* с тканеспецифичной экспрессией в печени и кишечнике участвуют в регуляции всасывания холестерина в кишечнике и выведении его через желчь. Среди атерогенных дислипидемий можно также выделить семейную дисбеталипопротеинемию, частота которой, вероятно, недооценена и по последним данным составляет 0,5–0,8% (1 на 118–184) в европейском регионе России [13]. В нашем исследовании выявлены 2 пациента с генотипом *e2e2* и один пациент с вариантом p.Arg154Cys в гене *APOE*. Выявление таких вариантов позволило своевременно инициировать патогенетическое лечение пациентов с использованием эзетимиба в случае ситостеролемии, комбинации статинов и фенофибрата — для пациентов с дисбеталипопротеинемией.

В нашем исследовании варианты в канонических сайтах сплайсинга составили 3,4%, в основном все они были ранее описаны у российских пациентов с СГХС [3, 14]. Выявленный нами новый вариант с.190+2T>C расположен в донорном сайте интрона 2, ранее описанные варианты в данном сайте с.190+1G>A, с.190+2T>G и 190+4A>T классифицированы как вероятно патогенные. Патогенные и вероятно патогенные варианты нарушения сплайсинга мРНК могут составлять по разным оценкам от 9% до 25% от всех мутаций, однако для доказательства их патогенности требуются дополнительные исследования [14].

В целом ~47% вариантов классифицируются как варианты неопределенного клинического значения, из-за отсутствия достаточных доказательств их связи с заболеванием/фенотипом, отсутствия функциональных исследований, а некоторые варианты были описаны только единожды [2]. Реклассификация вариантов неопределенного клинического значения имеет важное значение. Как показывает практика, в случае генов *APOB* и *PCSK9* такие варианты в большинстве случаев не влияют на функцию рецептора ЛНП и маловероятно вызывают заболевание. В то же время ~50% вариантов неопределенного клинического значения в гене *LDLR* впоследствии переклассифицируются в патогенные и вероятно патогенные при появлении новых данных [5]. В настоящее время для оценки патогенности также можно воспользоваться данными, полученными в результате моделирования молекулярной структуры белка рецептора ЛНП [15]. Так, например, нами выявлен семейный случай СГХС, ассоциированный с вариантом неопределенного клинического значения с.1366C>T p.Leu456Phe в гене *LDLR*. По данным моделирования *in silico* данная аминокислотная замена приводит к нарушению структуры и функции рецептора ЛНП [15].

В настоящем исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты закономерно класте-

ризуются в подгруппе пациентов с определенной СГХС (рис. 1), для которых характерно более значимое повышение уровня ХС-ЛНП и более выраженная клиническая картина, а пациенты с высоким значением полигенного риска преобладают в подгруппе в возможной СГХС, предполагая больший вклад полигенного компонента. Аналогичные результаты были получены в работе Rieck L, et al., основным драйвером развития заболевания у пациентов с определенной СГХС являются патогенные и вероятно патогенные генетические варианты [6]. Несмотря на то, что полигенный фон может модулировать пенетрантность моногенных вариантов, в этой области требуются дальнейшие исследования [2, 12]. Следует отметить, что предложенные в настоящее время ШГР обладают ограниченной клинической эффективностью по следующим причинам: 1) небольшой размер первоначальных исследований GWAS, что повлияло на точность оценки влияния отдельных вариантов на риск заболевания; 2) ограниченные вычислительные методы для создания ШГР; 3) отсутствие больших наборов данных, необходимых для тестирования и валидации ШГР; 4) необходимость учитывать популяционные особенности [9, 10]. По результатам исследований, проведенных в последнее время, рядом авторов было высказано предположение, что редкие рисковые аллели кластеризуются внутри семей, однако в настоящее время такие данные немногочисленны ввиду сложности получения биоматериала в обширных родословных [6, 10]. Таким образом, будущие исследования должны оценить прогностическую значимость различных ШГР, учитывающих как частые полиморфные варианты, так и редкие варианты, для оценки риска развития дислипидемии и сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничения исследования. Небольшой размер выборки и, поскольку пациенты набирались в специализированных центрах, превалирование в выборке пациентов с диагнозом "определенная СГХС", использование ШГР с небольшим набором вариантов нуклеотидной последовательности.

Заключение

Использование расширенной NGS панели, включающей гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может быть критически важным как для проведения дифференциальной диагностики, так и для выявления групп с полигенной природой гиперхолестеринемии. Данный подход имеет ключевое значение для определения этиологии гиперхолестеринемии, а кроме того, может быть использован для персонализации подходов к лечению, т.е. для выбора препаратов и усиленного контроля дозирования, а также как основание для ранней профилактики.

Следует, однако, отметить, что в настоящее время полигенная оценка риска пока ещё не является надежным инструментом клинической практики. Дальнейшие исследования позволят предложить использование ШГР для скрининга общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, пре-

доставят дополнительную информацию для пациентов с высоким риском с известной моногенной причиной.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6):662-80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes*. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
- Miroshnikova VV, Pchelina SN, Donnikov MYu, et al. The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2023;(1):7-19. (In Russ.) Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):7-19. doi:10.37489/2588-0527-2023-1-7-19.
- Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, et al. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *Journal of Lipid Research*. 2024;65(2):100490. doi:10.1016/j.jlr.2023.100490.
- Rieck L, Bardey F, Grenkowitz T, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical genetics*. 2020;98(5):457-67. doi:10.1111/cge.13826.
- Miroshnikova VV, Romanova OV, Ivanova ON, et al. Identification of novel variants in the LDLR gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. *Biomedical Reports*. 2021;14(1):15. doi:10.3892/br.2020.1391.
- Miroshnikova VV, Vasiliev PA, Linkova SV, et al. Pediatric Patients with Sitosterolemia: Next-Generation Sequencing and Biochemical Examination in Clinical Practice. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(10):1492. doi:10.3390/jpm13101492.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN: EUDWYG.
- Khera AV, Chaffin M, Aragamet KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature genetics*. 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN: FAKGMM.
- Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clinical chemistry*. 2015;61(1):231-8. doi:10.1373/clinchem.2014.231365.
- Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Clinical and biochemical features of atherogenic hyperlipidemias with different genetic basis: A comprehensive comparative study. *Plos one*. 2024;19(12): e0315693. doi:10.1371/journal.pone.0315693.
- Vasilyev V, Zakharova F, Bogoslovskaya T, Mandelshtam M. Familial hypercholesterolemia in Russia: three decades of genetic studies. *Frontiers in genetics*. 2020;11:550591. doi:10.3389/fgene.2020.550591.
- Guo J, Gao Y, Li X, et al. Systematic prediction of familial hypercholesterolemia caused by low-density lipoprotein receptor missense mutations. *Atherosclerosis*. 2019;281:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.003.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", мкр. Орлова роща, д. 1, Гатчина, 188300, Россия; ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ФГБУ "Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства", проспект Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, Россия; Научно-клинический и образовательный центр "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета, проспект Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, 197110, Россия; Курортная кардиологическая клиника "Чёрная речка", Приморское шоссе, д. 648, пос. Молодёжное, Санкт-Петербург, 197729, Россия; ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, ул. Профессора Попова, д. 9, литера А, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Research Center "Kurchatov Institute", Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Orlova Grove, 1, Gatchina, 188300, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Lva Tolstogo str., 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russia; Sokolov North-West District Research and Clinical Center, Kultury Avenue, 4, Saint Petersburg, Russia; Cardiology Research, Clinical and Educational Center, Saint Petersburg State University, Dynamo Avenue, 3, Saint Petersburg, 197110, Russia; Chernaya Rechka Resort Cardiology Clinic, Primorskoe highway, 648, village Molodezhnoe, Saint Petersburg, 197729, Russia; Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Professora Popova str., 9, letter A, Saint Petersburg, 197022, Russia; Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia.

Концентрация высокочувствительного тропонина I среди жителей Кыргызской Республики: этнические особенности

Полупанов А. Г.^{1,2}, Белинова А. В.³, Дуйшеналиева М. Т.¹, Наркулова Г. О.², Шаршеналиева Г. К.², Ческидова Н. Б.^{1,2}, Сабиров И. С.^{2,3}, Джамбаев Э. Д.¹, Джумагулова А. С.²

Цель. Выявить наличие этнических особенностей в распределении концентрации высокочувствительного тропонина I (вчТнI) в репрезентативной выборке жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом возрастного аспекта.

Материал и методы. Материалом исследования послужила представительная выборка населения 18-65 лет Кыргызской Республики (n=1162). Проведен анализ распределения уровней вчТнI в популяции с учетом этнической принадлежности (кыргызы, славяне). Уровень вчТнI в образцах сыворотки крови измеряли с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США) в утренние часы у всех обследуемых пациентов. Порог статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты. Медиана концентрации вчТнI в кыргызской группе составила 1,0 (0,45; 1,85) пг/мл, значения 99 перцентиля (Q99) — 14,9 пг/мл, что было значимо меньше в сравнении со славянской группой (Me — 1,4 (0,8; 2,2) пг/мл, p=0,003; Q99-23,1 пг/мл). В славянской этнической группе концентрация вчТнI была выше, чем среди кыргызов при раздельном анализе у мужчин и у женщин (p<0,001). Уровни вчТнI были значимо выше у мужчин, чем у женщин как в кыргызской (p<0,001), так и в славянской (p=0,003) группах. Выявлена значимая корреляционная зависимость между концентрацией вчТнI и возрастом респондентов в обеих этнических группах. Уровень корреляционной взаимосвязи в кыргызской этнической группе составил r=0,15 (p<0,001), в славянской — была менее выраженной и составляла r=0,096 (p=0,046). Несмотря на более низкие исходные значения концентрации вчТнI, скорость его повышения с возрастом была выше у представителей кыргызского этноса.

Заключение. Выявлено наличие этнических различий в концентрации вчТнI с его более высокими значениями в славянской группе в сравнении с коренными кыргызами. При этом в обеих этнических группах уровень вчТнI был выше у мужчин и повышался с возрастом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, тропонин I, этнические различия.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь и техническую поддержку сотрудникам ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и отдельно заместителю директора по научной и аналитической работе, руководителю отдела укрепления общественного здоровья д.м.н. Концевой Анне Васильевне.

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения КР, Бишкек; ²Кыргызская Государственная медицинская академия им. акад. И. К. Ахунбаева, Бишкек; ³Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика.

Полупанов А. Г.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии, ORCID: 0000-0002-4621-3939, Белинова А. В. — аспирант кафедры терапии № 2 специальности "Лечебное дело", ORCID: 0000-0003-1826-8817, Дуйшеналиева М. Т. — зав. отделением артериальной гипертензий, ORCID: 0000-0003-0813-4719, Наркулова Г. О. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии, ORCID: 0000-0002-8668-7266, Шаршеналиева Г. К. — старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии, ORCID: 0000-0002-8118-3915, Ческидова Н. Б. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами эндокринологии и профпатологии; с.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-6429-260X, Сабиров И. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 Медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Джамбаев Э. Д. — д.м.н., профессор, зав. отделением нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-0654-5963, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор, кафедры кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-7533-211X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): polupanov_72@mail.ru

вчТнI — концентрация высокочувствительного тропонина I, КБС — коронарная болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 25.01.2025

Рецензия получена 16.03.2025

Принята к публикации 28.04.2025



Для цитирования: Полупанов А. Г., Белинова А. В., Дуйшеналиева М. Т., Наркулова Г. О., Шаршеналиева Г. К., Ческидова Н. Б., Сабиров И. С., Джамбаев Э. Д., Джумагулова А. С. Концентрация высокочувствительного тропонина I среди жителей Кыргызской Республики: этнические особенности. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6270. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6270. EDN: FCPKIC

High-sensitivity troponin I level among residents of the Kyrgyz Republic: ethnic characteristics

Polupanov A. G.^{1,2}, Belinova A. V.³, Duishenalieva M. T.¹, Narkulova G. O.², Sharshenalieva G. K.², Cheskidova N. B.^{1,2}, Sabirov I. S.^{2,3}, Dzhishambaev E. D.¹, Dzhumagulova A. S.²

Aim. To identify ethnic characteristics in the distribution of high-sensitivity troponin I (hsTnI) concentrations in a representative sample of residents of the Chui Region of the Kyrgyz Republic, taking into account age.

Material and methods. The study included a representative sample of Kyrgyz Republic population aged 18-65 years (n=1162). An analysis of hsTnI distribution in the population was conducted, taking into account ethnicity (Kyrgyz, Slavs). HsTnI levels in serum samples were measured using a chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) using Architect Stat High Sensitive Troponin I reagents (Abbott,

USA) on an Architect i2000SR analyzer (Abbott, USA) in the morning hours. The statistical significance level was set at 0,05.

Results. The median hsTnI concentration in the Kyrgyz group was 1,0 (0,45; 1,85) pg/mL. The 99th percentile (Q99) value was 14,9 pg/mL, which was significantly lower compared to the Slavic group (Me – 1,4 (0,8; 2,2) pg/mL, p=0,003; Q99-23,1 pg/mL). In the Slavic ethnic group, the hsTnI concentration was higher than among the Kyrgyz when analyzed separately for men and women (p<0,001). HsTnI levels were significantly higher in men than in women in both the Kyrgyz

($p < 0,001$) and Slavic ($p = 0,003$) groups. A significant correlation was found between the hsTnI concentration and the age of respondents in both ethnic groups. The correlation level in the Kyrgyz ethnic group was $r = 0,15$ ($p < 0,001$), while in the Slavic group it was less pronounced and amounted to $r = 0,096$ ($p = 0,046$). Despite lower baseline hsTnI concentrations, the rate of its increase with age was higher in Kyrgyz ethnic group.

Conclusion. The following ethnic differences in hsTnI concentrations were revealed: higher values in the Slavic group compared to the native Kyrgyz. Moreover, in both ethnic groups, hsTnI levels were higher in men and increased with age.

Keywords: cardiovascular disease, risk factors, troponin I, ethnic differences.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation and separately Anna V. Kontseva, MD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, Head of the Department of Public Health Promotion.

¹Mirakimov National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek; ²Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek; ³Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic.

Polupanov A.G.* ORCID: 0000-0002-4621-3939, Belinova A.V. ORCID: 0000-0003-1826-8817, Duishenalieva M.T. ORCID: 0000-0003-0813-4719, Narkulova G.O. ORCID: 0000-0002-8668-7266, Sharshenalieva G.K. ORCID: 0000-0002-8118-3915, Cheskidova N.B. ORCID: 0000-0002-6429-260X, Sabirov I.S. ORCID: 0000-0002-8387-5800, Dzhashambayev E.D. ORCID: 0000-0002-0654-5963, Dzhamagulova A.S. ORCID: 0000-0002-7533-211X.

*Corresponding author: polupanov_72@mail.ru

Received: 25.01.2025 **Revision Received:** 16.03.2025 **Accepted:** 28.04.2025

For citation: Polupanov A.G., Belinova A.V., Duishenalieva M.T., Narkulova G.O., Sharshenalieva G.K., Cheskidova N.B., Sabirov I.S., Dzhashambayev E.D., Dzhamagulova A.S. High-sensitivity troponin I level among residents of the Kyrgyz Republic: ethnic characteristics. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6270. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6270. EDN: FCPKIC

Ключевые моменты

- Распределение концентрации высокочувствительного тропонина I (вчТнI) в анализируемой репрезентативной выборке ($n = 1162$) носило асимметричный характер со сдвигом в сторону низких значений данного показателя.
- Медиана концентрации вчТнI и интерквартильный размах в славянской группе составили 1,4 (0,8; 2,2) пг/мл, что было значимо выше, чем среди кыргызской этнической группы (1,0 (0,45; 1,85) пг/мл, $p = 0,003$). Данное положение было справедливо как для мужчин ($p = 0,003$), так и для женщин ($p = 0,001$).
- Выявлена корреляционная зависимость между концентрацией вчТнI и возрастом респондентов в обеих этнических группах, более выраженная среди женщин и в кыргызской группе.

Key messages

- The distribution of high-sensitivity troponin I (hsTnI) concentrations in the analyzed representative sample ($n = 1162$) was asymmetric, with a shift toward lower values.
- The median hsTnI concentration and interquartile range in the Slavic group was 1,4 (0,8; 2,2) pg/ml, which was significantly higher than among the Kyrgyz ethnic group (1,0 (0,45; 1,85) pg/ml, $p = 0,003$). This was true for both men ($p = 0,003$) and women ($p = 0,001$).
- A correlation was found between the concentration of hsTnI and the age of respondents in both ethnic groups, more pronounced among women and in the Kyrgyz group.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во всем мире¹, в т.ч. в Кыргызской Республике².

Одной из причин широкого распространения ССЗ является высокая распространенность и недостаточный контроль факторов риска (ФР) их развития, которые определяют суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР). При этом оценка индивидуального ССР необходима не только для определения прогноза у каждого конкретного больного, но и для целенаправленного выбора оптимальных лечебных и профилактических мероприятий, особенно у пациентов, у которых нет симпто-

мов, но высок риск ССЗ и осложнений. При этом большинство шкал оценки риска (Фремингемская шкала, SCORE, PROCAM) включают в себя только основные ФР ССЗ (возраст, пол, уровень систолического артериального давления, курение, наличие сахарного диабета и показатели липидов). В то же время хорошо известно, что традиционные ФР позволяют прогнозировать течение заболевания у многих, но не у всех пациентов. В частности, у 10-20% больных коронарной болезнью сердца (КБС) ФР отсутствуют, а в 35% случаев умерших больных с КБС уровень холестерина липопротеинов низкой плотности при ретроспективной оценке оказался $< 2,5$ ммоль/л [1]. Поэтому многие эксперты подчеркивают, что используемые в настоящее время методы стратификации ССР несовершенны и не позволяют точно определить у какого пациента и когда разовьется то или иное осложнение.

В связи с этим особую актуальность приобретает поиск новых маркеров ССР, позволяющих про-

¹ World Health Organization, Cardiovascular Diseases (CVDs) 2022. [https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

² Republican Medical Information Center, Collection "Public health and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic". <http://cez.med.kghttp://cez.med.kg/wp-content/uploads/zip>.

гнозировать развитие осложнений, как в общей популяции пациентов, так и в особых подгруппах (например, с учетом коморбидной патологии, пола, возраста), а также в различных этнических группах. В последнее время одним из таких маркеров повышенного ССР многими исследователями признаются сердечные тропонины, определенные в первую очередь высокочувствительными методами [2]. Показано, что их определение может быть использовано для стратификации ССР в общей популяции среди лиц, не имеющих явной сердечно-сосудистой патологии [3], однако подчеркивается, что их пороговые уровни могут сильно варьировать в зависимости от пола и возраста [4, 5]. Подобные исследования, посвященные изучению значимости тропонина I, определенного высокочувствительным методом (vcTnI), проведены во многих странах мира, в т.ч. в Российской Федерации [4].

Если половые и возрастные аспекты распределения концентрации vcTnI достаточно подробно изучены во многих исследованиях, то её этническая вариабельность изучена недостаточно. В то же время ряд исследований выявили расовые/этнические различия распространенности и значимости таких ФР, как артериальная гипертензия, курение и ожирение среди лиц, проживающих в одной стране в сходных условиях [6, 7]. Исследования, проведенные в Великобритании, свидетельствуют, что этническая принадлежность является независимым ФР и ассоциирована с высоким ССР так же, как курение и гиперхолестеринемия [8].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение этнических особенностей в распределении концентрации vcTnI в репрезентативной выборке жителей Чуйского региона Кыргызской Республики.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в рамках международного проекта "Интерэпид". Это одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их ФР среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу. Формирование выборки и методы обследования опубликованы ранее [9, 10]. В рамках данного проекта были получены биообразцы для определения показателей, включенных в анализ. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Участники исследования подписали информированное добровольное согласие, включая разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

На первом этапе исследования, на основании избирательных списков жителей двух населенных пунктов

Кыргызстана — малого города и села, была сформирована случайная выборка, включавшая 1774 человека, репрезентативная по поло-возрастному составу населения. Обследован 1341 человек, включенный в выборку, что составило 75% от общей численности выборки. Большинство обследованных нами лиц были кыргызами — 753 человека (56,6%), русских — 477 человек (35,9%). На долю остальных национальностей (казахи, немцы, корейцы, дунгане, татары, узбеки, уйгуры, украинцы, грузины, армяне, азербайджанцы, белорусы) приходилось 7,5%.

Обследование включало:

1. Опрос по специальной "Карте профилактического обследования", разработанной ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (Москва, Россия), которая включала 9 блоков информации, в т.ч. паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию ФР, включая данные по обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, объективные данные, а также вопросники: Роузе, на наличие симптомов сердечной недостаточности, вопросник на уровень стресса (Reeder L., 1973), вопросник по качеству жизни, а также госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS.

2. Физикальные и инструментальные исследования. Антропометрические измерения: рост, масса тела, окружность талии и индекс массы тела. Артериальное давление и частота пульса (двухкратное измерение в положении сидя).

3. Биохимические показатели крови. Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки крови, проводили в лечебно-профилактическом учреждении сразу после забора крови по стандартной методике. Образцы сыворотки крови (биообразцы) замораживали после аликвотирования в пробирках типа эппендорф по 500-1000 мкл и доставляли в Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (Бишкек, Кыргызская Республика) в течение 1-2 ч. Хранились биообразцы при температуре -70 °C. В сыворотке крови определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак.

4. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке с 2012-2013гг, весной 2022г определены концентрации vcTnI. Уровень vcTnI в образцах сыворотки крови измеряли с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США) в утренние часы у всех обследуемых пациентов. Нижний предел определения (LoD) составил 1,1 пг/мл; диапазон концентраций 0-50000 пг/мл. В рамках данного этапа исследования проведен анализ уровней vcTnI в популяции

Таблица 1

Этнические и половые различия в концентрации вчТnI в анализируемой выборке

Группа	N	Me (Q25; Q75), пг/мл	Q95, пг/мл	Q99, пг/мл
Оба пола	1162	1,2 (0,6; 2,0)	5,1	19,7
Кыргызы	716	1,0 (0,4; 1,9)	4,8	14,9
Славяне	446	1,4 (0,8; 2,2)	5,6	23,1
p	–	=0,003	–	–
Мужчины	474	1,5 (0,8; 2,3)	5,6	20,3
Кыргызы	308	1,3 (0,7; 2,15)	5,5	18,1
Славяне	166	1,7 (1,0; 2,5)	5,6	20,3
p	–	=0,003	–	–
Женщины	687	1,0 (0,4; 1,8)*	4,8	18,9
Кыргызы	407	0,9 (0,3; 1,5)*	4,4	14,3
Славяне	280	1,3 (0,6; 2,1)*	7,7	25,2
p	–	=0,001	–	–

Примечание: N — число респондентов, Me — медиана, Q25, Q75—25 и 75 процентиля, Q95 — значение 95 процентиля, Q99 — значение 99 процентиля; p — значимость различий между кыргызами и славянами; * — $p < 0,001$ при сравнении между мужчинами и женщинами в пределах одной этнической группы.

во взаимосвязи с этнической принадлежностью, полом и возрастом. Объем выборки, включенной в данный этап исследования, составил 1162 человека в возрасте 20–64 лет. Выделены две этнические группы, определяющие большинство из обследованных лиц: кыргызы ($n=716$, 56,8% женщин) и славяне (русские, украинцы, белорусы) ($n=446$, 62,8% женщин). Критерии исключения из исследования: возраст моложе 20 лет или старше 64 лет; национальность (согласно ответу на анкету), отличающаяся от одной из перечисленных национальностей: кыргыз, русский, украинец, белорус.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Непрерывные параметры в зависимости от типа распределения представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и 25-м и 75-м процентилями (Me (Q25; Q75)), также приводился 95-й и 99-й процентиля (Q95, Q99). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проведена с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Оценка взаимосвязи между показателями проводилась с помощью непараметрической корреляции Спирмена (r), а скорости нарастания вчТnI с возрастом — при помощи линейной регрессии, описывающей зависимость вчТnI от возраста. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Распределение концентрации вчТnI в анализируемой репрезентативной выборке носило ассиметричный характер со сдвигом в сторону низких значений данного показателя, что было характерно как для кыргызской, так и славянской популяций. Среднее значение концентрации вчТnI в кыргызской этнической группе составляло 1,64 пг/мл, медиана кон-

центрации — 1,0 пг/мл, интерквартильный размах — 0,45–1,85 пг/мл. Значение 95 процентиля (Q95) среди кыргызов достигало 4,8 пг/мл, 99 процентиля (Q99) — 14,9 пг/мл (табл. 1). Среднее значение концентрации вчТnI в славянской группе составило 2,19 пг/мл, что было значимо выше, чем среди кыргызов ($p=0,003$), медиана концентрации — 1,4 пг/мл ($p=0,003$ в сравнении с кыргызской группой), интерквартильный размах — 0,8–2,2 пг/мл. Значение 95 и 99 процентиля (Q95 и Q99) среди славян также оказались выше, чем среди кыргызов и достигали, соответственно, 5,6 пг/мл и 23,1 пг/мл (табл. 1).

Отметим еще одну очень важную закономерность. В славянской этнической группе концентрация вчТnI была выше, чем среди кыргызов при раздельном анализе у мужчин и у женщин. Так, среди кыргызов-мужчин медиана концентрации вчТnI составляла 1,3 (0,7; 2,15) пг/мл, а среди мужчин-славян — 1,7 (1,0; 2,5) пг/мл ($p=0,003$). При этом значения 99 процентиля (Q99) составляли, соответственно, 18,1 пг/мл и 20,3 пг/мл (табл. 1). Аналогичные данные получены для женщин: в группе женщин кыргызской национальности медиана концентрации вчТnI составляла 0,9 (0,3; 1,5) пг/мл, а среди женщин славянок — 1,3 (0,6; 2,1) пг/мл. Значения 99 процентиля (Q99) среди женщин кыргызской и славянской групп составляли, соответственно, 14,3 пг/мл и 25,2 пг/мл (табл. 1).

В целом, по всей анализируемой выборке мужчины имели более высокие уровни вчТnI, чем женщины (1,5 (0,8; 2,3) пг/мл и 1,0 (0,4; 1,8) пг/мл, $p < 0,001$). При этом данная закономерность была характерна как для кыргызов, так и для славян ($p < 0,001$) (табл. 1).

Взаимосвязь концентрации вчТnI с возрастом. По результатам проведенного анализа нами была выявлена значимая корреляционная зависимость между концентрацией вчТnI и возрастом респондентов в обеих этнических группах. Так, уровень корреляционной вза-

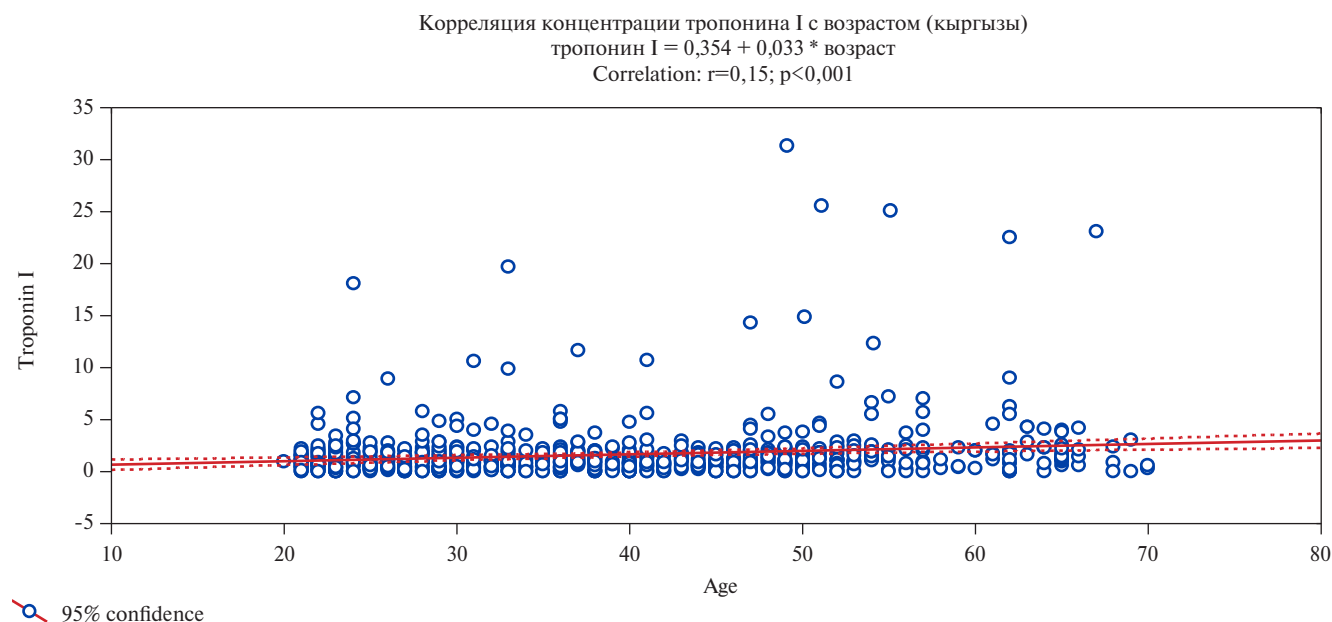


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации вчТnI с возрастом среди кыргызских респондентов.

Таблица 2

**Корреляционная и линейная регрессионная взаимосвязь
концентрации вчТnI с возрастом у кыргызов и славян**

Группы	г, р	Уравнение линейной регрессии
Кыргызы	$r=0,15$; $p<0,001$	$\text{вчТnI}=0,354+0,033*\text{возраст}$
Мужчины	$r=0,12$; $p=0,029$	$\text{вчТnI}=0,824+0,03*\text{возраст}$
Женщины	$r=0,18$; $p<0,001$	$\text{вчТnI}=-0,06+0,037*\text{возраст}$
Славяне	$r=0,096$; $p=0,043$	$\text{вчТnI}=1,08+0,025*\text{возраст}$
Мужчины	$r=0,11$; $p=0,137$	$\text{вчТnI}=1,21+0,024*\text{возраст}$
Женщины	$r=0,09$; $p=0,14$	$\text{вчТnI}=0,992+0,025*\text{возраст}$

Примечание: г — коэффициент корреляции, р — значимость коэффициента корреляции.

имосвязи в кыргызской этнической группе составил $r=0,15$ ($p<0,001$). Проведенный линейный регрессионный анализ показал, что выявленная взаимосвязь в кыргызской группе описывалась следующей формулой: концентрация вчТnI= $0,354+0,033*\text{возраст}$, т.е. каждые 10 лет концентрация данного биомаркера возрастала на 0,33 пг/мл (рис. 1). При этом отметим, что для кыргызских мужчин величина корреляции составляла $r=0,12$ ($p=0,029$), а регрессионная модель выглядела как концентрация вчТnI= $0,824+0,03*\text{возраст}$, т.е. отмечалось возрастание концентрации вчТnI на 0,3 пг/мл на каждое десятилетие. Для женщин кыргызов величина корреляции составляла $r=0,18$ ($p<0,001$), а регрессия описывалась следующей формулой: концентрация вчТnI= $-0,06+0,037*\text{возраст}$, т.е. увеличение концентрации вчТnI в этой подгруппе на каждое десятилетие составляло 0,37 пг/мл (табл. 2).

В славянской группе степень корреляции возраста с концентрацией вчТnI была менее выраженной и составляла $r=0,096$ ($p=0,046$), а регрессионная за-

висимость описывалась следующей формулой: концентрация вчТnI= $1,08+0,025*\text{возраст}$, т.е. повышение концентрации вчТnI на каждое десятилетие было существенно меньше, чем в кыргызской группе и составляло 0,25 пг/мл (рис. 2). Следует отметить, что выраженность корреляционной связи и темпы повышения концентрации вчТnI с возрастом у славянских мужчин и женщин оказались сопоставимыми (табл. 2).

Представилось интересным в сравнительном аспекте оценить динамику концентрации вчТnI с возрастом в выделенных подгруппах. Результаты представлены на рисунках 3, 4. В целом, в трех подгруппах (славяне (мужчины, женщины) и кыргызы женская подгруппа) отмечалась сходная динамика концентрации вчТnI: медленное её нарастание до возраста 60 лет и далее стабилизация концентрации и выход на плато, возможно даже с некоторым снижением (рис. 3, 4). При этом концентрация вчТnI у славянских мужчин выше, чем у женщин в возрасте после 50 лет. Концентрация

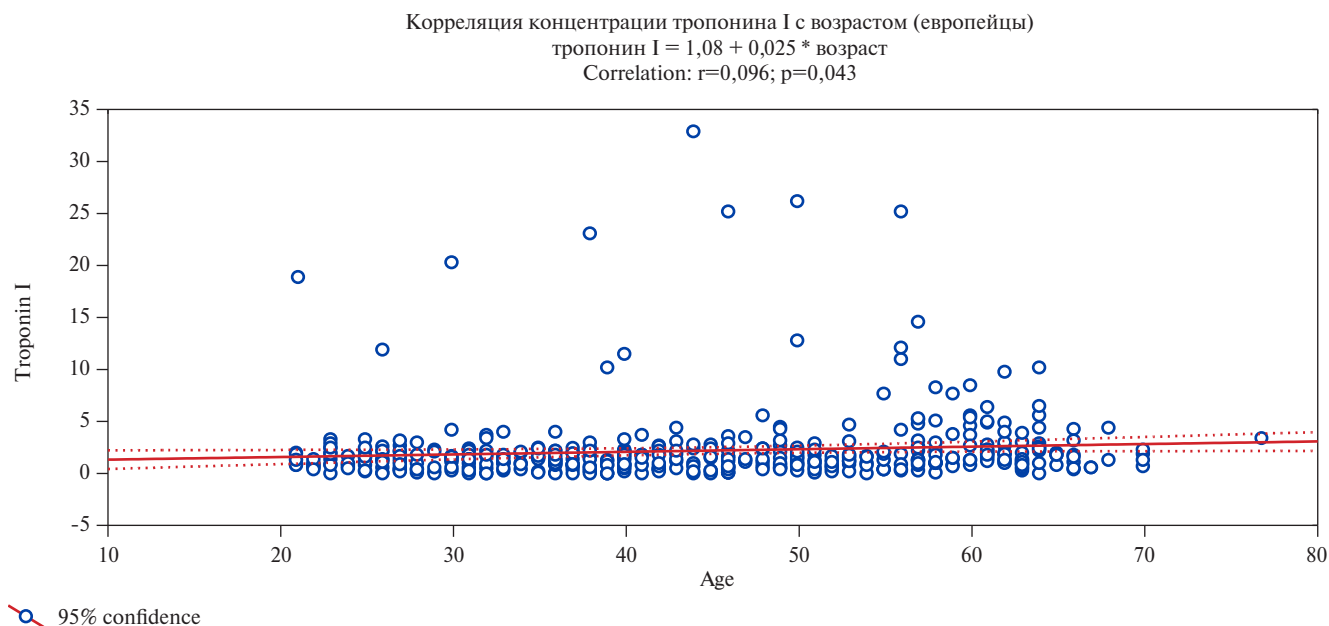


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации вчТnI с возрастом среди славянских респондентов.

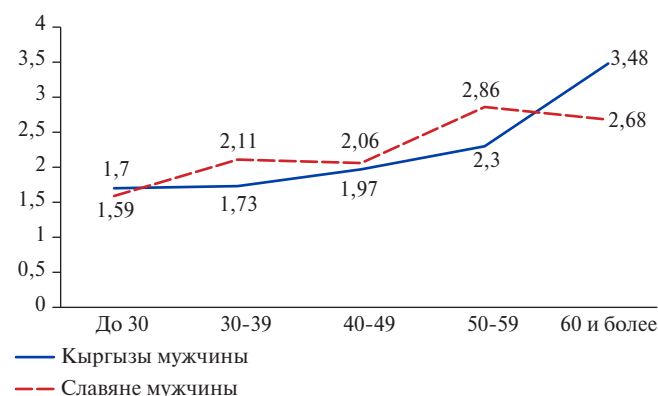


Рис. 3. Динамика концентрации вчТnI в различных возрастных группах с учетом пола и этноса респондентов.

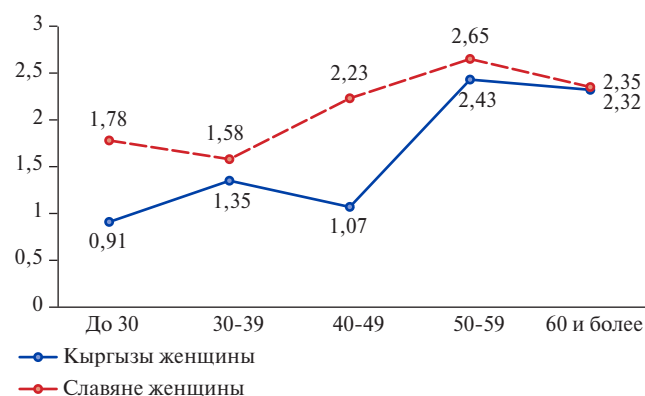


Рис. 4. Динамика концентрации вчТnI в различных возрастных группах с учетом пола и этноса респондентов.

вчТnI у мужчин кыргызов имеет несколько иную динамику и повышается во всем возрастном диапазоне наблюдения и в возрасте старше 60 лет оказывается наиболее высокой среди всех выделенных подгрупп, достигая 3,48 пг/мл (рис. 3, 4).

Обсуждение

Настоящее исследование является первым пилотным проектом в Кыргызской Республике, посвященном изучению популяционных характеристик концентрации вчТnI (в частности, этнические аспекты) и выполненном на репрезентативной выборке населения в рамках эпидемиологического исследования "Интерэпид". Ранее нами были опубликованы предварительные данные по характеру распределения концентрации вчТnI в популяции жителей Кыргызской Республики и её взаимосвязь с ФР ССЗ. В данной

работе эти данные получили дальнейший анализ, уточнены пороговые значения концентрации вчТnI, определяемые по значениям Q99, в зависимости от пола и этнической принадлежности, а также детализована возрастная динамика уровней вчТnI с учетом гендерно-этнического фактора [11].

Сердечные тропонины являются структурными белками, локализованные в миофибриллах кардиомиоцитов. Разработка высокочувствительных анализов на сердечные тропонины I и T расширила возможности обнаружения низких циркулирующих уровней сердечных тропонинов, которые часто присутствуют у людей с распространенными сердечными заболеваниями, а также с ФР, у которых не проявляются клинические ССЗ [11-13]. Снижение порога обнаружения анализов на тропонины расширило потенциальное использование сердечных тропонинов от диагности-

ческого инструмента в условиях острого коронарного синдрома до биомаркера для стратификации риска у людей без известных ССЗ. Обнаруживаемые уровни сердечных тропонинов были связаны с повышенной заболеваемостью ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистой смертностью в исследованиях, проведенных в различных популяционных группах [14, 15]. Как правило, неблагоприятным прогностическим уровнем считается концентрация биомаркера выше 99 перцентиля (Q99), т.е. та концентрация, которая определяется только у 1% истинно здоровых людей [16].

При этом важно учитывать, что уровни вчТnI могут существенно варьировать в зависимости от ряда факторов: возраста, пола, циркадных ритмов [4, 5, 13]. В ряде исследований показана зависимость концентрации вчТnI и его прогностическая значимость в зависимости от этнической принадлежности респондентов. Так, в исследовании Jia X, et al. [17] афроамериканцы, как правило, имели более высокие уровни вчТnI по сравнению с европейцами. Подобные расовые различия также наблюдалось в другом североамериканском когортном исследовании Atherosclerotic Disease, Vascular Function and Genetic Epidemiology (ADVANCE) [5].

В нашем исследовании также были продемонстрированы этнические различия в концентрации вчТnI. Так, концентрация вчТnI в кыргызской этнической группе, составив 1,0 пг/мл, оказалась существенно ниже в сравнении со славянской группой, причем это было характерно как для мужчин, так и для женщин. Выявленные этнические различия, как полагают, могут быть обусловлены различиями в распространенности ФР ССЗ, которые могут влиять на уровень тропонинов [5], так и особенностями генетики различных этнических групп, определяющих выраженность экспрессии определенных генетических локусов, ответственных за синтез тропонинов [18].

Следует отметить, что как в кыргызской, так и в славянской группе нами были выявлены половые различия в уровне вчТnI с более высокими значениями у мужчин, что совпадает с данными целого ряда зарубежных и российских исследований [5, 19]. При

этом нами были определены пороговые значения концентрации вчТnI, определяемые по значениям Q99, в зависимости от пола и этнической принадлежности, которые значимо не различались у мужчин (18,1 пг/мл у кыргызов и 20,3 пг/мл у славян), но имели существенные различия у женщин (14,3 пг/мл у кыргызов и 25,2 пг/мл у славян). Поскольку минимальное число респондентов для установления значений 99-го перцентиля в соответствии с гендерным признаком с учетом этнической принадлежности должно составлять не менее 300 мужчин и 300 женщин [16], для уточнения пороговых патологических уровней данного биомаркера необходимо проведение дальнейших исследований.

В обеих этнических группах отмечалось возрастное изменение концентрации вчТnI с возрастом. При этом отметим, что повышение концентрации вчТnI на каждое десятилетие в кыргызской группе составляло 0,33 пг/мл и было существенно выше, чем в славянской группе (0,25 пг/мл). Предполагается, что это может быть связано с наличием коморбидности [17] и недиагностированной КБС [20] в пожилом возрасте.

Заключение

Проведенное нами исследование выявило наличие этнических различий в концентрации вчТnI с его более высокими значениями в славянской группе в сравнении с коренными кыргызами. При этом в обеих этнических группах уровень вчТnI был выше у мужчин и повышался с возрастом.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь и техническую поддержку сотрудникам ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и отдельно заместителю директора по научной и аналитической работе, руководителю отдела укрепления общественного здоровья д.м.н. Концевой Анне Васильевне.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904. doi:10.1001/jama.290.7.898.
2. Long B, Long DA, Tannenbaum L, et al. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2020;38(5):998-1006. doi:10.1016/j.ajem.2019.12.007.
3. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75(4):411-9. doi:10.1684/abc.2017.1262.
4. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2940. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940. EDN: RLATEV.
5. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 2020;504:163-7. doi:10.1016/j.cca.2020.02.004.
6. Holmes LJ, Hossain J, Ward D, et al. Racial/Ethnic Variability in Hypertension Prevalence and Risk Factors in National Health Interview Survey. *Hypertension*. 2013;p.8. doi:10.5402/2013/257842.
7. Hicken MT, Lee H, Morenoff J, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence: reconsidering the role of chronic stress. *Am J Public Health*. 2014;104(1):117-23. doi:10.2105/AJPH.2013.301395.
8. Agaku IT, King BA, Dube SR, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults — United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(2):29-34.
9. Stewart CP, Christian P, Wu LS, et al. Prevalence and risk factors of elevated blood pressure, overweight, and dyslipidemia in adolescent and young adults in rural Nepal. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(5):319-28. doi:10.1089/met.2013.0016.

10. Polupanov AG, Kontsevaya AV, Mamasaidov JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components among working-age residents of the Kyrgyz Republic. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):618-24. (In Russ.) Полупанов А.Г., Концевая А.В., Мамасаидов Ж.А. и др. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов среди жителей Кыргызской Республики трудоспособного возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(4):618-24. doi:10.17750/KMJ2015-618. EDN: WHASVB.
11. Kontsevaya AV, Polupanov AG, Mukaneeva DK, et al. Cardiac troponin I in a representative sample of the Kyrgyz Republic population: distribution, ethnic differences, and association with risk factors. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(1):79-90. (In Russ.) Концевая А.В., Полупанов А.Г., Муканеева Д.К. и др. Исследование сердечного тропонина I в представительной выборке населения Кыргызской Республики: распределение в популяции, этнические особенности и ассоциация с факторами риска. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):79-90. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-79-90. EDN: GHESOG.
12. Polupanov AG, Khalmatov MN, Makhmudov MT, et al. Prevalence of dyslipidaemia among residents of the Kyrgyz Republic of working age. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2014;14(5):128-32. (In Russ.) Полупанов А.Г., Халматов М.Н., Махмудов М.Т. и др. Распространенность дислипидемий среди жителей Кыргызской Республики трудоспособного возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2014;14(5):128-32.
13. Chaulin AM, Abashina OE, Dupliakov DV. High-sensitivity cardiac troponins (hs Tn): methods of determination and main analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.) Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высококчувствительные сердечные тропонины (hs Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590. EDN: GMSVDQ.
14. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005264.
15. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010;304(22):2494-502. doi:10.1001/jama.2010.1708.
16. McEvoy JW, Chen Y, Ndumele CE, et al. Six-Year Change in High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Subsequent Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Death. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):519-28. doi:10.1001/jamacardio.2016.0765.
17. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
18. Iribarren C, Chandra M, Rana JS, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and incident coronary heart disease among asymptomatic older adults. *Heart*. 2016;102(15):1177-82. doi:10.1136/heartjnl-2015-309136.
19. Yang Y, Bartz TM, Brown MR, et al. Identification of Functional Genetic Determinants of Cardiac Troponin T and I in a Multiethnic Population and Causal Associations With Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(6):e003460. doi:10.1161/CIRCGEN.121.003460.
20. Mamatov SM, Murzaibragimova MM, Arstanbekova MA, et al. Prevention of cardiovascular diseases in the elderly (LITERATURE REVIEW). *Eurasian Journal of Public Health*. 2025;(5):41-9. (In Russ.) Маматов С.М., Мурзаибрагимова М.М., Арстанбекова М.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *Евразийский журнал здравоохранения*. 2025;(5):41-9. doi:10.54890/1694-8882-2024-5-41. EDN: AXNOQO.

Адреса организаций авторов: Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве Здравоохранения КР, ул. Тоголока Молдо, д. 3, Бишкек, 720040, Кыргызская Республика; Кыргызская Государственная медицинская академия им. акад. И.К. Ахунбаева, ул. Ахунбаева, д. 94, Бишкек, 720021, Кыргызская Республика; Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, ул. Киевская, д. 44, Бишкек, 720065, Кыргызская Республика.

Addresses of the authors' institutions: Mirrakhimov National Center of Cardiology and Internal Medicine, Togolok Moldo St., 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic; Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Akhunbaeva St., 94, Bishkek, 720021, Kyrgyz Republic; Kyrgyz-Russian Slavic University, Kievskaya St., 44, Bishkek, 720065, Kyrgyz Republic.

Концепция предотвратимой смертности как основа для разработки мер по её снижению: пример болезней системы кровообращения

Кобякова О.С.¹, Стародубов В.И.¹, Бойцов С.А.², Шляхто Е.В.³, Деев И.А.⁴, Марычев Г.А.¹, Шибалков И.П.¹, Логненко М.М.¹, Перфильева Д.Ю.¹, Соломатников И.А.¹

В статье демонстрируется, как концепция предотвратимой смертности может использоваться для разработки мер по снижению смертности на примере болезней системы кровообращения (БСК). При этом мероприятия структурируются по модели А. Донабедиана. Использована российская методика определения предотвратимой смертности, основанная на международных подходах и адаптированная к возможностям отечественной системы здравоохранения. Совместно с федеральными экспертами сформирован перечень мероприятий по снижению смертности от предотвратимых причин БСК. Для их систематизации применена триада Донабедиана, выделяющая ресурсы, процесс и показатели результативности для каждого мероприятия. Представлены примеры мероприятий: школы здоровья с использованием телемедицинских технологий, индивидуальное информирование пациентов и проведение стресс-эхокардиографии. Их структурирование по модели Донабедиана позволяет выявлять причины потенциально неудовлетворительных результатов и совершенствовать процессы их реализации. Интеграция концепции предотвратимой смертности с моделью Донабедиана обеспечивает рациональный выбор и оценку мер по снижению смертности от БСК, а также эффективное распределение ресурсов. Перечень мероприятий требует регулярного обновления с учётом изменений медицинских технологий и возможностей системы здравоохранения.

Ключевые слова: предотвратимая смертность, болезни системы кровообращения, модель Донабедиана, здравоохранение, профилактика, лечение.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России.

¹ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Кобякова О.С.* — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0003-0098-1403, Стародубов В.И. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-3625-4278, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Шляхто Е.В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Деев И.А. — д.м.н., профессор, кафедра управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования ИНОПР, профессор, ORCID: 0000-0002-4449-4810, Марычев Г.А. — отдел демографии и статистики, аналитик, ORCID: 0009-0006-7737-0781, Шибалков И.П. — к.э.н., доцент, ORCID: 0000-0002-4255-6846, Логненко М.М. — отдел демографии и статистики, специалист, ORCID: 0009-0009-1469-4588, Перфильева Д.Ю. — ведущий специалист; ассистент, ORCID: 0000-0002-1168-7405, Соломатников И.А. — аналитический блок, руководитель, ORCID: 0000-0002-7013-9054.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kobyakovaos@mednet.ru

БСК — болезни системы кровообращения.

Рукопись получена 15.09.2025

Рецензия получена 29.09.2025

Принята к публикации 09.10.2025



Для цитирования: Кобякова О.С., Стародубов В.И., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Деев И.А., Марычев Г.А., Шибалков И.П., Логненко М.М., Перфильева Д.Ю., Соломатников И.А. Концепция предотвратимой смертности как основа для разработки мер по её снижению: пример болезней системы кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6613. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6613. EDN: QQRUOY

The concept of preventable mortality as a basis for developing mortality reduction measures: an example of cardiovascular disease

Kobyakova O.S.¹, Starodubov V.I.¹, Boytsov S.A.², Shlyakhto E.V.³, Deev I.A.⁴, Marychev G.A.¹, Shibalkov I.P.¹, Lognenko M.M.¹, Perfilieva D.Yu.¹, Solomatnikov I.A.¹

This article demonstrates how the concept of preventable mortality can be used to develop mortality reduction measures using cardiovascular disease (CVD) as an example. The measures are structured according to Donabedian model. A Russian methodology for determining preventable mortality, based on international approaches and adapted to Russian healthcare system, was used. In collaboration with federal experts, a list of measures to reduce preventable cardiovascular mortality was developed. To systematize these measures, Donabedian's triad was used, identifying resources, processes, and performance indicators for each measure. Following activity examples are presented: "health schools" using telemedicine technologies, individual patient information, and stress echocardiography. Their structuring according to the Donabedian model makes it possible to identify the causes of potentially unsatisfactory results and improve their implementation. Integrating the concept of preventable mortality with the Donabedian model ensures a rational selection and evaluation of measures to reduce cardiovascular mortality, as well as the effective allocation of resources. The list of activities requires regular updating, taking into account changes in medical technologies and healthcare system capabilities.

Keywords: preventable mortality, cardiovascular diseases, Donabedian model, healthcare, prevention, treatment.

Relationships and Activities. The study was conducted as part of a state assignment of the Russian Research Institute of Health.

¹Russian Research Institute of Health, Moscow; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kobyakova O.S.* ORCID: 0000-0003-0098-1403, Starodubov V.I. ORCID: 0000-0002-3625-4278, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Deev I.A. ORCID: 0000-0002-4449-4810, Marychev G.A. ORCID: 0009-0006-7737-0781, Shibalkov I.P. ORCID: 0000-0002-4255-6846, Lognenko M.M. ORCID: 0009-0009-1469-4588, Perfilieva D.Yu. ORCID: 0000-0002-1168-7405, Solomatnikov I.A. ORCID: 0000-0002-7013-9054.

*Corresponding author:

kobyakovaos@mednet.ru

Received: 15.09.2025 Revision Received: 29.09.2025 Accepted: 09.10.2025

For citation: Kobayakova O.S., Starodubov V.I., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V., Deev I.A., Marychev G.A., Shibalkov I.P., Lognenko M.M., Perfilieva D.Yu., Solomatnikov I.A. The concept of preventable mortality as a basis for developing

mortality reduction measures: an example of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6613. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6613. EDN: QQRUOY

Ключевые моменты

- Концепция предотвратимой смертности позволяет выделять причины смерти, на которые система здравоохранения может повлиять максимально результативно при минимальных усилиях.
- Применение модели Донабедиана обеспечивает структурирование мероприятий по снижению смертности по блокам "структура", "процесс" и "результат".
- Представлен набор мероприятий по снижению предотвратимой смертности от болезней системы кровообращения, актуальный для применения в регионах России.
- Предложенный подход может служить основой для разработки региональных программ и оценки их результативности.
- Регулярное обновление перечня мероприятий необходимо из-за развития медицинских технологий и изменения ресурсов системы здравоохранения.

Key messages

- The concept of preventable mortality makes it possible to identify the causes of death that the health-care system can address most effectively with minimal effort.
- Donabedian model allows us to structure mortality reduction measures into the following blocks: structure, process, and outcome.
- A set of measures for cardiovascular preventable mortality reduction is presented, relevant for application in Russian regions.
- The proposed approach can serve as a basis for developing regional programs and evaluating their effectiveness.
- Regular updating of the list of measures is necessary due to advances in medical technology and changes in healthcare system resources.

Введение

Предотвратимая смертность — концепция, демонстрирующая медико-демографическое состояние населения и используемая для оценки систем здравоохранения в разных странах [1]. Предотвратимыми считаются летальные исходы, которых можно было бы избежать при условии своевременного и эффективного применения медицинских мер, таких как профилактика и лечение [2]. Показатели предотвратимой смертности служат важным инструментом для оценки качества различных институтов, в первую очередь системы здравоохранения, а также их взаимодействия, поскольку позволяют выявлять проблемы и оптимизировать распределение ресурсов (финансовых, кадровых, организационных) с целью снижения смертности. Кроме того, оценка динамики предотвратимой смертности выступает объективным критерием результативности проводимых мероприятий в сфере общественного здоровья. В некоторых странах мониторинг предотвратимой смертности осуществляется на государственном уровне¹.

Анализ динамики смертности в Европе за 1955–1994 гг показывает, что снижение смертности от пре-

дотвратимых причин смерти значительно больше, чем от всех причин в целом, что подчёркивает роль улучшений системы здравоохранения в снижении смертности [3]. А. Донабедианом была предложена модель, в которой все мероприятия по усовершенствованию системы здравоохранения были разделены на три основных блока: структура оказания медицинской помощи, технологии и результат [4]. Система была сформулирована в 1966 г и дорабатывалась в 1980-е годы, А. Донабедиан опирался на используемую в промышленном производстве концепцию "вход-процесс-выход", которую предложил использовать в качестве триады "структура-процесс-результат" для оценки качества здравоохранения [5]. Согласно модели Донабедиана, индикаторы качества системы здравоохранения могут быть классифицированы в три группы:

- Структура оказания медицинской помощи ("вход"). Сюда включены условия оказания медицинской помощи, ресурсы системы здравоохранения: оснащённость медицинскими кадрами, их квалификация, лекарственное обеспечение, состояние помещений и т.п.

- Технологии оказания медицинской помощи ("процесс"). Сюда включены все действия, составляющие оказание медицинских услуг: диагностика, профилактика, лечение, обучение пациента и его окружения и т.п.

- Результат оказания медицинской помощи ("выход"). Сюда включены оценка эффективности систе-

¹ Australian Institute of Health and Welfare & National Indigenous Australians Agency (2022) Measure 1.24 Avoidable and preventable deaths, Aboriginal and Torres Strait Islander Health Performance Framework website. AIHW Indigenous HPF. Available from: <https://www.indigenoushpf.gov.au/measures/1-24-avoidable-and-preventable-deaths>; Canadian Institute for Health Information Avoidable Deaths. Available from: <https://www.cihi.ca/en/indicators/avoidable-deaths>.

мы здравоохранения с точки зрения "затраты-выгоды", показатели общественного здоровья и благополучия.

Однако триада Донабедиана не только позволяет классифицировать индикаторы качества системы здравоохранения, но и служит управленческой рамкой для проектирования и оценки эффективности конкретных мероприятий. В этом контексте предотвратимая смертность может быть понята и как конечный результат таких мероприятий. Это делает концепцию предотвратимой смертности не только аналитико-демографическим, но и управленческим инструментом, способным направлять внимание на реалистичные возможности системы и служить основой для проектирования мер по её улучшению.

В данной работе рассматривается, как концепция предотвратимой смертности может использоваться для определения мероприятий по снижению смертности с рациональной точки зрения, т.е. с достижением максимальных результатов при минимальных усилиях. Ведь именно предотвратимая смертность отражает ту часть смертности, которой могло бы не быть при условии своевременных и эффективных мер профилактики и лечения, а направление усилий на снижение смертности от других причин не позволит достичь такого же результата. Триада Донабедиана при этом является инструментом для структурирования вмешательств в общественное здоровье, позволяющим однозначно обозначить ресурсы, необходимые для проведения мероприятий, процесс их реализации и оценку их результативности.

Предыдущие исследования предотвратимой смертности в России рассматривали её как один из медико-демографических показателей [6, 7] или как теоретический инструмент для объяснения отличий в смертности [8], но не в качестве практического инструмента для предложения мер по её снижению. Также изучалась динамика предотвратимой смертности отдельно от болезней системы кровообращения (БСК) в России [9].

Цель данной работы — предложить подход к составлению мероприятий по снижению предотвратимой смертности на примере БСК, структурировав их по модели Донабедиана. Практическая значимость данной работы заключается в возможности использования регионами предложенных подходов и рекомендаций при формировании планов по снижению предотвратимой смертности.

Методология исследования

Для определения предотвратимой смертности в исследовании используется российская методика, предложенная ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России. За основу методики взято определение предотвратимой смертности организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Евростата [10], которое претерпело адаптацию для соответствия мнению профес-

сионального экспертного сообщества о возможностях российской системы здравоохранения по снижению смертности. Методика разработана совместно с ведущими федеральными экспертами в сфере здравоохранения, в т.ч. с главными внештатными специалистами Минздрава России. Перечень предотвратимых причин смерти разделен на 12 профильных направлений. Одно из них — БСК, которое с нозологической точки зрения совпадает с соответствующим классом МКБ-10. Для каждой группы причин смерти по российской методике указано их отнесение к предотвратимым за счёт профилактики или к предотвратимым за счёт лечения.

Мероприятия, направленные на снижение смертности, составлены в рабочем формате совместно с главными внештатными специалистами Минздрава России. Данные мероприятия уже частично используются в регионах России при формировании политики по снижению смертности населения. В рамках этой работы рассматриваются мероприятия, направленные на предотвратимые причины БСК:

- Ишемическая болезнь сердца (I20-I25);
- Лёгочная эмболия (I26);
- Острый и подострый эндокардит (I33);
- Аневризма и расслоение аорты (I71);
- Фибрилляция и трепетание предсердий (I48);
- Неревматические поражения аортального клапана (I35);
- Хронические ревматические болезни сердца (I05-I09).

Далее мероприятия распределены по этапам управления здоровьем (профилактика, лечение и медицинская реабилитация), а также структурированы в соответствии с триадой Донабедиана, т.е. с привязкой мероприятий к трем компонентам качества медицинской помощи: структура, процесс и результат. Так, с точки зрения структуры, для каждого мероприятия были указаны необходимые ресурсы, а также уровень его реализации (от уровня медицинской организации до федерального). С точки зрения процесса были отражены конкретные действия, необходимые для реализации мероприятия, а также приоритетные половозрастные группы населения, на которые данное мероприятие нацелено. Результаты для каждого мероприятия перечислены в привязке к конкретным задачам и сформулированы как оценки результативности.

Результаты

Смертность от БСК

В данной работе рассмотрены мероприятия по снижению смертности на примере БСК. В настоящее время БСК являются самой распространенной причиной смерти среди российского населения, особенно — среди групп пожилого возраста. БСК является доминирующей причиной смерти, начиная с 45 лет у мужчин и с 40 лет у женщин (рис. 1, 2), при этом

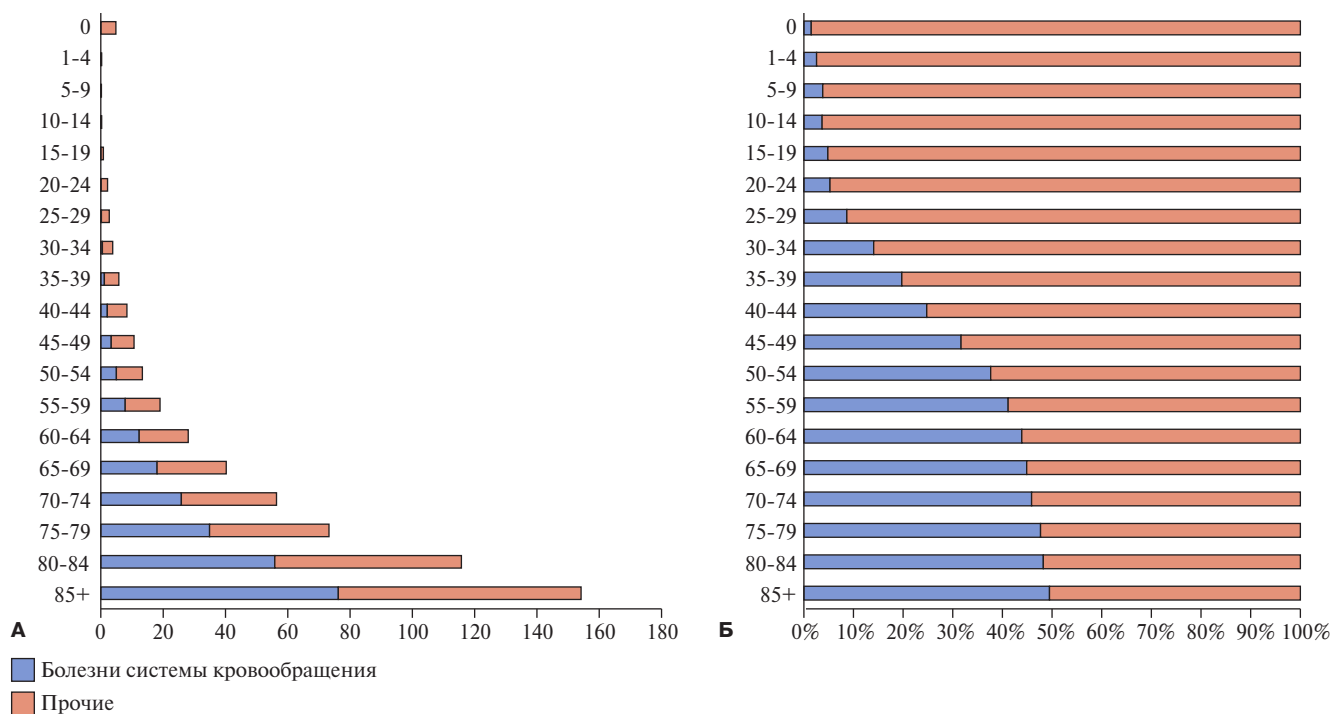


Рис. 1. А — возрастные коэффициенты смертности (смертей на 1000 населения) и **Б** — возрастное распределение смертей по причинам смерти среди мужского населения России, 2022г. Источник: РосБРИС.

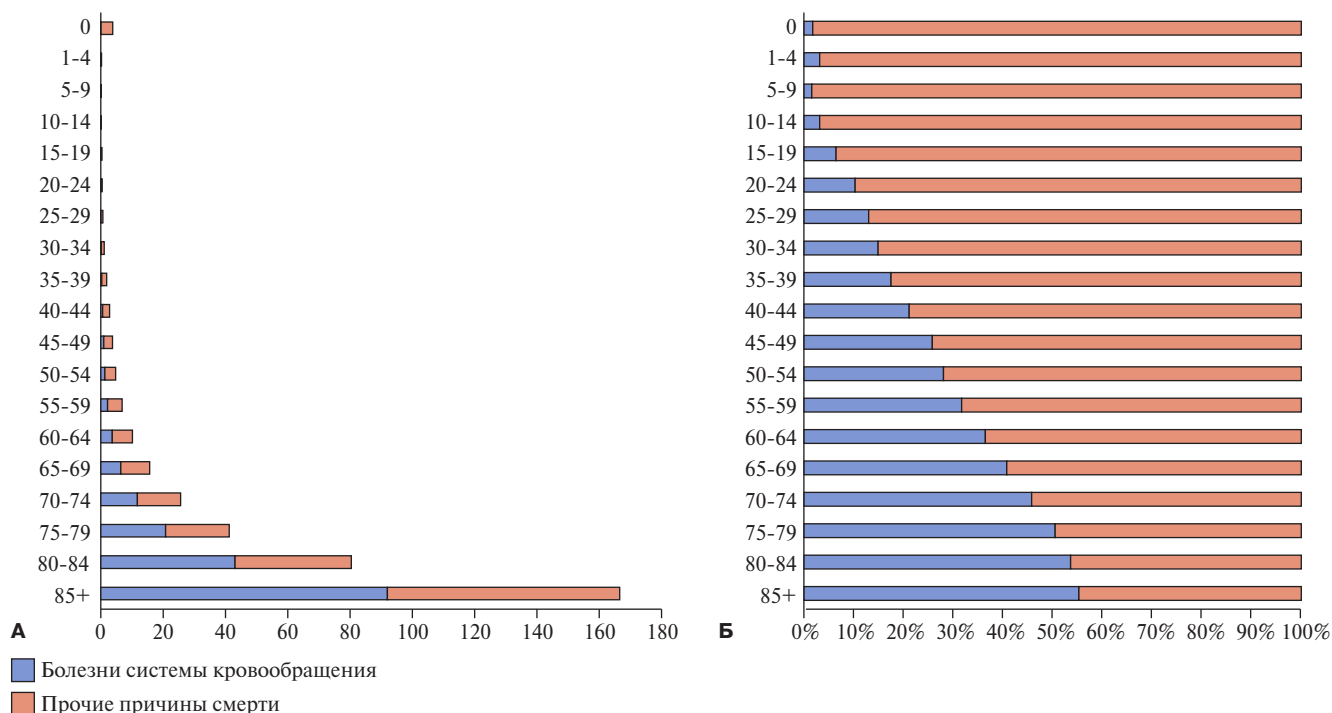


Рис. 2. А — возрастные коэффициенты смертности (смертей на 1000 населения) и **Б** — возрастное распределение смертей по причинам смерти среди женского населения России, 2022г. Источник: РосБРИС

смертность (возрастной коэффициент смертности от БСК в 5-летних возрастных группах) у женщин выше, чем у мужчин, только в возрастах 85+ лет.

В статье Grigoriev P, et al. [11] указано, что одним из этапов теории эпидемиологического перехода яв-

ляется кардиоваскулярная революция — устойчивое снижение смертности от БСК вследствие как улучшения доступности и качества медицинской помощи, так и расширения профилактических мер (в первую очередь поведенческих практик). Авторы делают вывод,

Таблица 1

Предотвратимые причины смерти из класса "Болезни системы кровообращения" по российской методике

№	Название	Коды МКБ-10	Возрастная группа 0-77 лет	
			Причины смерти относятся к профилируемым	Причины смерти относятся к поддающимся лечению
1	Ревматические и другие болезни сердца	I00-I09	нет	да
2	Ишемическая болезнь сердца	I20-I22, I24-I25	да (50%)	да (50%)
3	Лёгочная эмболия	I26	да (50%)	да (50%)
4	Цереброваскулярные болезни	I60-I69 (кроме I65-I66, I68)	нет	да
5	Атеросклероз	I70, I73.9	да (70%)	да (30%)
6	Аневризма и расслоение аорты	I71	да (30%)	да (70%)
7	Острый и подострый эндокардит	I33	да (60%)	да (40%)
8	Неревматические поражения аортального клапана	I35	да (20%)	да (80%)
9	Фибрилляция и трепетание предсердий	I48	да (50%)	да (50%)

что в России кардиоваскулярная революция началась в 2000-х годах, в основном из-за значительного сокращения подудевого употребления алкоголя и распространения малоинвазивной хирургии при лечении БСК. Уровень смертности от БСК в России сейчас еще выше, чем в отдельных западных странах, но он приближается к своему историческому минимуму.

Предотвратимые причины смерти от БСК по российской методике

Согласно российской методике определения предотвратимой смертности к таковой относятся смерти, произошедшие в возрасте до 78 лет от ряда предотвратимых причин смерти. В перечне предотвратимых причин смерти для класса "Болезней системы кровообращения" перечислено девять групп причин смерти (табл. 1). Две из них (ревматические и другие болезни сердца I00-I09 и цереброваскулярные болезни I60-I69, кроме I65-I66, I68) относятся только к поддающимся лечению. Остальные причины смерти указаны и как профилируемые, и как поддающиеся лечению в разных соотношениях. Наибольшее отношение к профилактике и, соответственно, наименьшее к лечению указано для атеросклероза (I70, I73.9). В среднем все девять указанных причин на 36,7% отнесены к профилируемым, а на 63,3% — к излечимым. Однако данное соотношение в реальности иное, т.к. зависит от соотношения числа смертей между этими причинами смерти.

Примеры мероприятий по снижению смертности от БСК: структурирование по триаде Донабедиана

Матрица мероприятий по снижению смертности разработана совместно с главными внештатными специалистами Минздрава России и охватывает большой перечень предотвратимых причин смерти, из которых в данной работе рассматриваются только мероприятия по классу БСК. Данные мероприятия актуальны на момент написания статьи, но, как и мероприятия по снижению смертности от других

причин смерти, обязательно будут претерпевать изменения в дальнейшем.

Рассмотрим в качестве примера три мероприятия, направленных на снижение смертности по причине ишемической болезни сердца (I20-I25), структурировав их в соответствии с моделью Донабедиана (табл. 2). Такое представление мероприятий позволяет однозначно определять его составляющие. Так, при необходимости снизить предотвратимую смертность населения от одной из рассматриваемых причин смерти, например, региональные власти имеют возможность внедрить мероприятие "Школы здоровья для пациентов, с использованием телемедицинских технологий" или, если оно уже внедрено, проанализировать по модели Донабедиана его "успешность". Так, при неудовлетворительном результате (малая доля людей с целевыми диагнозами охвачена школой здоровья) есть смысл проверить, как настроен "процесс": сколько и как проводятся мероприятия, как привлекаются пациенты. Или выполнены ли все условия в "структуре": хватает ли специалистов, информационно-технологических ресурсов и проводятся ли школы здоровья в достаточном количестве медицинских организаций.

В случае недостижения результата для мероприятия "Индивидуальное информирование", проблема может скрываться либо в "процессе" (например, информирование недостаточного числа пациентов из целевой группы или в целом невключение пациента в целевую группу из-за непроведения оценки сердечно-сосудистого риска), либо в "структуре" (невозможность провести оценку сердечно-сосудистого риска в принципе).

При неудовлетворительном результате мероприятия "Стресс ЭхоКГ" проблема может появляться либо на уровне "процесса" (неправильное проведение процедуры эхокардиографии с физической нагрузкой)

Таблица 2

**Примеры мероприятий, структурированных по модели Донабедиана
"структура-процесс-результат" для ишемической болезни сердца (I20-I25)**

№	Мероприятие	Структура	Процесс	Результат — целевой показатель
1	Школы здоровья для пациентов, с использованием телемедицинских технологий	Специалисты школы здоровья; нормативные акты, регулирующие проведение школы и трудовые обязанности работников; информационно-технологические ресурсы для проведения мероприятий в формате видеоконференцсвязи, а также формирования архива информационно-просветительских и методических материалов. Уровень мероприятия: медицинская организация	Проведение образовательных сессий не реже двух раз в месяц для работы с пациентами с нарушениями сердечного ритма, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, а также перенёсших острый коронарный синдром. Приоритетные возрастные группы: 16 лет и старше	Не менее 80% пациентов с ИБС охвачены школой здоровья в течение года от момента постановки диагноза
2	Индивидуальное информирование пациентов врачами-терапевтами	Участковые врачи-терапевты; устройства и исследования, необходимые для оценки сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (например, тонометр для измерения артериального давления, анализ уровня общего холестерина). Уровень мероприятия: медицинская организация	Индивидуальное информирование врачами-терапевтами (на этапе профилактических медицинских осмотров, диспансеризации взрослого населения и иного планового посещения поликлиники независимо от цели) всех пациентов с ИБС и граждан с высоким (очень высоким) сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE о симптомах инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также о порядке действий в случае появления симптомов с внесением записи в амбулаторную карту пациента. Приоритетные возрастные группы: 16 лет и старше	Не менее 80% пациентов с ИБС, высоким (очень высоким) сердечно-сосудистым риском, посетивших врача-терапевта и/или специалиста, проинформированы о наличии рисков и о порядке действий при появлении симптомов
3	Стресс-эхокардиография	Наличие оборудования для проведения эхокардиографии с физической нагрузкой в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь; региональные целевые показатели по количеству проведённых нагрузочных тестов. Уровень мероприятия: медицинская организация, региональный уровень	Проведение нагрузочных тестов в соответствии с клиническими рекомендациями. Приоритетные возрастные группы: 16 лет и старше	Не менее 10% от общего количества пациентов с ИБС выполнены неинвазивные методы диагностики ишемии миокарда и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий за последние 2 года

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

кой), либо на уровне "структуры" (нехватка оборудования в принципе).

Обсуждение

Концепция предотвратимой смертности — одно из оснований для формирования мер по снижению смертности

Рассмотренные мероприятия предложены в рамках снижения смертности именно от предотвратимых причин. Действительно, формирование мер по снижению смертности от тех причин, которые система здравоохранения предотвратить не способна, неоправданно. Таким образом, концепция предотвратимой смертности помогает сконцентрировать внимание на реалистичных резервах снижения смертности.

Несмотря на свою полезность в рамках целеполагания, концепция предотвратимой смертности не является инструментом для формирования самих мероприятий по снижению смертности. Эта возможность

концепции ограничена только соотношением профилактики и лечения для каждой предотвратимой причины смерти в отдельности и предельным возрастом предотвратимой смертности (который, в свою очередь, является условной границей, зависящей от возможностей системы здравоохранения). Для планирования мероприятий, которые будут эффективны в борьбе с предотвратимой смертностью, необходимы специализированные знания в медицине и организации здравоохранения и консультации специалистов соответствующих профилей.

Предотвратимая смертность как точная метрика для измерения качества оказания медицинской помощи

Изначально концепция предотвратимой смертности создавалась как метрика для оценки качества медицинской помощи [2]. Таким образом, уровень предотвратимой смертности можно рассматривать как конечный результат мероприятий в сфере здравоохранения. С точки зрения будущих исследований

перспективным выглядит разработка единого метода "затраты-эффективность", где затратами будут считаться все расходы на то или иное мероприятие по снижению предотвратимой смертности, а эффективностью — снижение предотвратимой смертности вследствие выполнения этого мероприятия.

Соотношение, за счёт каких вмешательств (профилактики или лечения) смерти от отдельных причин являются предотвратимыми, может использоваться для анализа баланса существующих мероприятий для снижения смертности от отдельных причин. Так, например, для причины смерти "Неревматические поражения аортального клапана" (I35) определено соотношение профилактики и лечения как 20 к 80. Поэтому большинство мероприятий (с учётом их масштабности по влиянию на итоговый результат — уровень смертности) должны относиться не к первичной профилактике, а к лечению и реабилитации.

Предотвратимая смертность — динамическая концепция

Концепция предотвратимой смертности со времени своего появления эволюционировала, например, сдвигался предельный возраст предотвратимой смертности, расширялись перечни предотвратимых причин смерти². Это происходит за счёт уточнения и изменения возможностей системы здравоохранения по влиянию на общественное здоровье. Динамичность концепции предотвратимой смертности можно рассматривать, таким образом, как подтверждение необходимости по изменению и самого вмешательства системы здравоохранения в здоровье населения. Раз меняются возможности системы здравоохранения, соответствующие должны адаптироваться и мероприятия, направленные на снижение смертности. Из этого следует, что свод мероприятий по снижению предотвратимой смертности требует регулярного обновления на основании экспертных заключений.

Ограничения

Обсуждаемая концепция предотвратимой смертности обладает рядом ограничений, которые необходимо учитывать при планировании мероприятий по снижению предотвратимой смертности:

Возрастные границы. Сама по себе граница предотвратимой смертности условна. Возможность предотвратить смерть снижается с возрастом постепенно, а не прекращается полностью, начиная с определенной цифры, и она зависит в т.ч. от возможностей и ресурсов системы здравоохранения. Также текущая концепция предотвратимой смертности имеет единый "пороговый" возраст для всей страны, не учитывая региональные различия

в половозрастной структуре населения, половозрастном и причинном профиле смертности и возможностях региональных систем здравоохранения.

Категоризация смертей. В текущей концепции предотвратимой смертности каждая смерть, признаваемая предотвратимой, относится или к предотвратимой с помощью лечения, или к предотвратимой с помощью профилактики. На практике зачастую невозможно провести столь четкое разграничение и понять, каких же именно мер в первую очередь (лечебных или профилактических) не хватило, чтобы предотвратить ту или иную смерть.

Изменчивость предотвратимой смертности. Концепция предотвратимой смертности предполагает, что с развитием системы здравоохранения и изменением массовых социальных практик список причин предотвратимых смертей будет изменяться, равно как и то, в какую категорию (профилактируемые или излечимые) будет попадать та или иная причина предотвратимой смерти. Как уже было сказано ранее, дальнейшее развитие концепции предотвратимой смертности должно предполагать ее постоянное изменение в соответствии с меняющимися вызовами и возможностями систем здравоохранения.

Заключение

Представленный в работе подход показал, что использование концепции предотвратимой смертности совместно с моделью Донабедиана позволяет не только оценивать качество системы здравоохранения, но и структурировать конкретные меры по снижению предотвратимой смертности от БСК. Концентрация внимания именно на предотвратимых причинах смерти делает разработку мероприятий более рациональной и реалистичной, позволяя регионам выстраивать управленческие решения с учётом доступных возможностей системы здравоохранения. Такой подход может быть применён при составлении региональных программ по снижению смертности, обеспечивая выбор наиболее эффективных мероприятий, распределение ресурсов по уровням системы здравоохранения и последующую оценку их результативности. Помимо этого, использование триады Донабедиана позволяет в случае неудовлетворительных результатов чётко определять, на каких этапах реализации мероприятий наблюдаются проблемы.

В то же время результаты подчёркивают необходимость постоянного обновления и адаптации перечня мероприятий в зависимости от изменений в медицинских технологиях, ресурсах системы здравоохранения и социально-демографических особенностях населения. Концепция предотвратимой смертности является динамичной, и её развитие должно сопровождаться регулярным пересмотром стратегий по снижению смертности. Для регионов это означает потребность в создании механизмов мониторин-

² Kossarova L, Holland W, Nolte E, et al. Measuring 'avoidable' mortality: methodological note. 2009; Available from: <http://ec.europa.eu/social/home.jsp>.

га результативности мер и гибкой корректировки программ здравоохранения. Таким образом, интеграция аналитической и управленческой функции концепции открывает перспективы для повышения эффективности здравоохранения, а применение модели Донабедиана позволяет формализовать

процесс разработки мер, обеспечивая их практическую применимость.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России.

Литература/References

1. Westerling R. Commentary: Evaluating avoidable mortality in developing countries — an important issue for public health. *International Journal of Epidemiology*. 2001;30:973-5. doi:10.1093/ije/30.5.973.
2. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, et al. Measuring the Quality of Medical Care: A Clinical Method. *New England Journal of Medicine*. 1976;294:582-8. doi:10.1056/NEJM197603112941104.
3. Simonato L, Ballard T, Bellini P, et al. Avoidable mortality in Europe 1955-1994: a plea for prevention. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1998;52:624-30. doi:10.1136/jech.52.10.624.
4. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743-8. doi:10.1001/jama.260.12.1743.
5. Busse R, Klazinga N, Panteli D, et al., editors. *Health Policy Series, No. 53. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies*. 2019. ISBN-13: 9789289051750.
6. Nikoloski Z, Shkolnikov VM, Mossialos E. Preventable mortality in the Russian Federation: a retrospective, regional level study. *The Lancet Regional Health — Europe*. 2023;29:100631. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100631.
7. Ivanova AE, Semjonova VG, Sabgajda TP. Reserves for mortality reduction in Russia due to healthcare efficiency. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. 2021;91(9):865-78. (In Russ.) Иванова А. Е., Семёнова В. Г., Сабгайда Т. П. Резервы снижения смертности в России, обусловленные эффективностью здравоохранения. *Вестник Российской академии наук*. 2021;91(9):865-78. doi:10.31857/S086958732109005X.
8. Andreev EM, Nolte E, Shkolnikov VM, et al. The evolving pattern of avoidable mortality in Russia. *International Journal of Epidemiology*. 2003;32:437-46. doi:10.1093/ije/dyg085.
9. Zubko A, Sabgajda T, Semyonova V, et al. Mortality Associated with Preventable Causes of Deaths from Cardio-Vascular Diseases in the Pre-Covid Period and During the Pandemic in Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2023;(69):6-6. doi:10.21045/2071-5021-2023-69-1-6.
10. OECD (2023), *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. doi:10.1787/7a7afb35-en.
11. Grigoriev P, Meslé F, Shkolnikov VM, et al. The Recent Mortality Decline in Russia: Beginning of the Cardiovascular Revolution?. *Population and Development Review*. 2014;40:107-29. doi:10.1111/j.1728-4457.2014.00652.x.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, ул. Добролюбова, д. 11, Москва, 127254, Россия; ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, 197341, Россия; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Russian Research Institute of Health, Dobrolyubova str., 11, Moscow, 127254, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, 197341, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.



Применение бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике. Анализ результата опроса врачей экспертами Евразийской Ассоциации Терапевтов

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Батлук Т. И.¹, Арутюнов А. Г.^{1,4}, Гиляревский С. Р.⁵, Джioева О. Н.^{6,7}, Дупляков Д. В.^{8,9}, Лопатин Ю. М.¹⁰, Орлова Я. А.¹¹

Применение бета-адреноблокаторов (БАБ) занимает важное место в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, однако в реальной клинической практике сохраняются существенные расхождения с современными рекомендациями. Основные проблемы, касающиеся неоптимальных дозировок препаратов и низкой приверженности к лечению, снижают эффективность терапии и ухудшают прогноз пациентов. Под эгидой Евразийской Ассоциации Терапевтов (ЕАТ) была собрана рабочая группа, посвященная проблеме применения БАБ в реальной клинической практике. Целью рабочей группы являлось привлечение внимания к вопросу о правильности и особенностях назначения БАБ практикующими специалистами. В ходе работы были рассмотрены данные опроса врачей терапевтического профиля по особенностям назначения БАБ, факторам, влияющим на выбор конкретного препарата, восприятию группы БАБ в целом и барьерам, ограничивающим их применение. Рабочей группой ЕАТ были обсуждены результаты опроса врачей и предложены подходы к оптимизации назначений БАБ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, реальная клиническая практика, сердечно-сосудистые заболевания, частота сердечных сокращений, титрация дозы.

Отношения и деятельность: нет.

¹Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁴Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; ⁵Обособленное структурное подразделение "Российский геронтологический научно-клинический центр", ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия; ⁸ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ⁹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, президент ассоциации; зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, вице-президент ассоциации; зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Батлук Т. И.* — к.м.н., ведущий медицинский

советник ассоциации, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор, член совета Правления ассоциации; FEFIM, FESC, профессор Национального Института Здоровья им. акад. С. Авдалбекяна, почетный профессор Национального медицинского университета Казахстана, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор, в.н.с. ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Джioева О. Н. — д.м.н., в.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии; профессор, кафедра терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии; зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tbatluk@euat.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ЕАТ — Евразийская Ассоциация Терапевтов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности результатов, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.08.2025

Рецензия получена 18.08.2025

Принята к публикации 09.10.2025



Для цитирования: Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Батлук Т. И., Арутюнов А. Г., Гиляревский С. Р., Джioева О. Н., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Орлова Я. А. Применение бета-адреноблокаторов в реальной клинической практике. Анализ результата опроса врачей экспертами Евразийской Ассоциации Терапевтов. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6500. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6500. EDN: HQCEEC

Beta-blocker use in real-world clinical practice. A physician survey analysis by experts of the Eurasian Association of Internal Medicine

Arutyunov G. P.^{1,2}, Tarlovskaya E. I.^{1,3}, Batluk T. I.¹, Arutyunov A. G.^{1,4}, Gilyarevsky S. R.⁵, Dzhioeva O. N.^{6,7}, Duplyakov D. V.^{8,9}, Lopatin Yu. M.¹⁰, Orlova Ya. A.¹¹

The use of beta-blockers (BB) plays a crucial role in the treatment of cardiovascular diseases. However, there are significant discrepancies with current guidelines in real-world practice. The main issues related to suboptimal dosing regimens

and poor medication adherence reduce the effectiveness of therapy and worsen the prognosis of patients. Under the auspices of the Eurasian Association of Internal Medicine (EUIMA), a working group was convened on BB use in real-world practice.

The working group aim was to draw attention to the issue of the correctness and specific features of BB prescription by practitioners. The initiative analyzed physician survey data encompassing BB prescription trends, drug selection criteria, class perception, and implementation barriers. The EUIMA working group discussed the survey results and proposed approaches to optimizing BB prescriptions in real-world practice.

Keywords: beta-blockers, real-world clinical practice, cardiovascular diseases, heart rate, dose titration.

Relationships and Activities: none.

¹Eurasian Association of Internal Medicine, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; ⁵Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia; ⁶National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; ⁷Russian University of Medicine, Moscow, Russia; ⁸Samara State Medical University, Samara, Russia; ⁹Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology

Dispensary, Samara, Russia; ¹⁰Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ¹¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Batluk T. I.* ORCID: 0000-0002-0210-2321, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Gilyarevsky S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: tbatluk@euat.ru

Received: 01.08.2025 **Revision Received:** 18.08.2025 **Accepted:** 09.10.2025

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Batluk T. I., Arutyunov A. G., Gilyarevsky S. R., Dzhioeva O. N., Duplyakov D. V., Lopatin Yu. M., Orlova Ya. A. Beta-blocker use in real-world clinical practice. A physician survey analysis by experts of the Eurasian Association of Internal Medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6500. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6500. EDN: HQCEEC

Ключевые моменты

- Национальные и международные данные подтверждают расхождения между реальной практикой назначения бета-адреноблокаторов (БАБ) и современными рекомендациями.
- Ключевыми проблемами остаются низкая частота назначений БАБ при наличии показаний, использование субоптимальных доз, завышенная оценка бронхообструктивных заболеваний как противопоказаний для назначения БАБ, а также низкая приверженность пациентов к приему препаратов.
- Существенным ограничением является недостаточная информированность врачей о принципах титрации доз, что приводит к ложному заключению о низкой эффективности БАБ.
- Положительными аспектами являются корректное представление врачей о целевой частоте сердечных сокращений (ЧСС) при назначении БАБ и достижение ее в большинстве случаев.
- Для оптимизации терапии БАБ необходимо внедрение образовательных программ, акцентирующих внимание на доказанных преимуществах титрации доз, а также разработка клинических алгоритмов, упрощающих процесс достижения целевых параметров ЧСС.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) традиционно используются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако их назначение в реальной клинической практике до сих пор остается предметом дискуссий. С одной стороны, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ассоциировано с улучшением прогноза у пациентов, с другой — назначение неоптимальных доз и недостаточная коррекция ЧСС, избыточное уре-

Key messages

- National and international data confirm discrepancies between actual beta-blocker (BB) prescription practice and current guidelines.
- Key issues include low BB prescription rates when indicated, the use of suboptimal doses, an overestimation of obstructive lung diseases as contraindications for BB prescription, and low patient adherence.
- A significant limitation is physicians' lack of awareness of dose titration, which leads to a false opinion on low BB efficacy.
- Positive aspects include physicians' correct understanding of the target heart rate (HR) when prescribing BB and its achievement in most cases.
- To optimize BB therapy, it is necessary to implement educational programs emphasizing the proven benefits of dose titration, as well as the development of clinical algorithms that simplify achieving target HR parameters.

жение пульса или необоснованное применение могут привести к нежелательным краткосрочным и отдаленным эффектам. В метаанализе Sanidas E, et al. [1] продемонстрировали, что снижение ЧСС ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистых исходов, но эти эффекты зависят от клинической ситуации. Например, у пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ) или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) снижение ЧСС на 8-10 уд./мин приводит к значимому уменьшению риска коронарных событий и смертности. В то же время у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) без сопутствующих ССЗ аналогичное снижение ЧСС может не только не принести пользы, но и повысить риск инсульта и общей смертности. Кроме того, метаана-

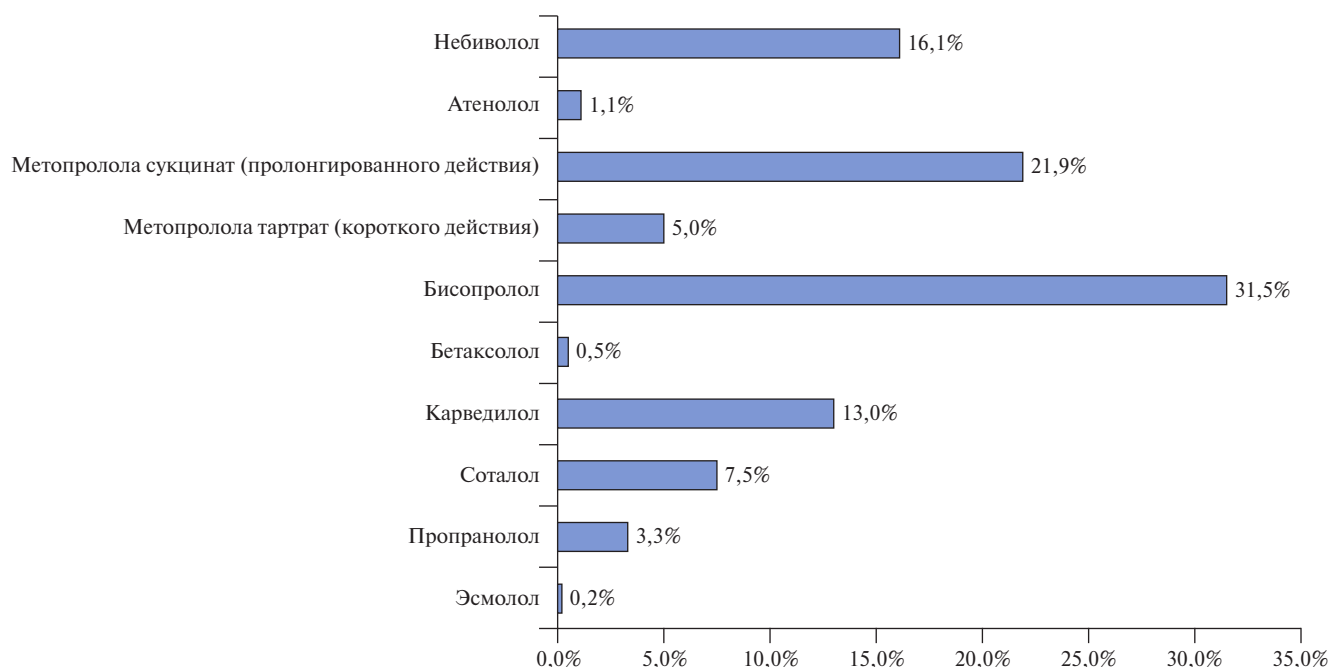


Рис. 1. Частота назначения различных БАБ.

лиз выявил, что чрезмерное снижение ЧСС (<65 уд./мин) не всегда оправдано для пациентов, т.к. может сопровождаться увеличением частоты отмены препаратов из-за таких побочных эффектов, как брадикардия, гипотония и ухудшение переносимости. В дополнение к основным рекомендациям высокой остается значимость индивидуального подхода, учитывающего не только показания, но и возраст пациента, сопутствующие заболевания и в некоторых случаях целевые значения ЧСС.

С целью привлечения внимания к вопросу о правильности и особенностях назначения БАБ в реальной клинической практике Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов" (ЕАТ) провела опрос врачей терапевтического профиля, посвященный анализу:

1. особенностей назначения БАБ;
2. факторов, влияющих на выбор конкретного препарата;
3. восприятию группы БАБ в целом;
4. барьеров, ограничивающих их применение.

Рабочей группой ЕАТ были обсуждены результаты опроса врачей и предложены подходы к оптимизации назначений БАБ в реальной клинической практике.

Методология исследования

Рабочей группой ЕАТ был проведен онлайн-опрос врачей в период с марта по апрель 2025г. Анкета распространялась через социальные сети и целевые email-рассылки среди членов ЕАТ. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистических пакетов Jamovi. Для представления качественных признаков использовали относительные показате-

ли — доли, %. Общий объем выборки составил — 868 врачей. Выборка распределялась с преобладанием двух специальностей — терапия (59,4%) и кардиология (24,7%), совокупно охватывающих 84,1%. Другие специальности — общая врачебная практика (2,5%), нефрология (2,3%), анестезиология-реанимация (2,1%), эндокринология (1,6%), в совокупности 16 узких направлений (акушерство-гинекология, аллергология, гастроэнтерология и др.) составили 7,4% выборки. В основном специалисты относились к амбулаторному звену (60%), в меньшей части к стационарному (24,7%) и только 15,3% докторов совмещали оба вида практики. Большая часть врачей — 61,4% работают в государственных клиниках, в то время как в частных — 22,8%, совмещают — 15,8%. Практически половину опрошенных составили врачи со стажем >25 лет — 47,9%, <5 лет (молодые специалисты) — 12,6%.

На рисунке 1 представлена частота назначения различных БАБ врачами, принявшими участие в опросе. Чаще всего назначались бисопролол, метопролола сукцинат и небиволол. В графике указан процент от общего числа ответов (респонденты могли выбирать несколько вариантов, $n_{\text{ответов}}=2572$).

БАБ чаще всего назначались при следующих патологиях: АГ + синусовая тахикардия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН (в опросе подразумевалась сердечная недостаточность (СН) с низкой фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ)), фибрилляция предсердий (ФП), синусовая тахикардия, нарушения ритма сердца (тахикардии) (рис. 2). Респонденты могли выбирать несколько вариантов ответов, в графике указан процент от общего числа ответов ($n_{\text{ответов}}=2430$). К дру-

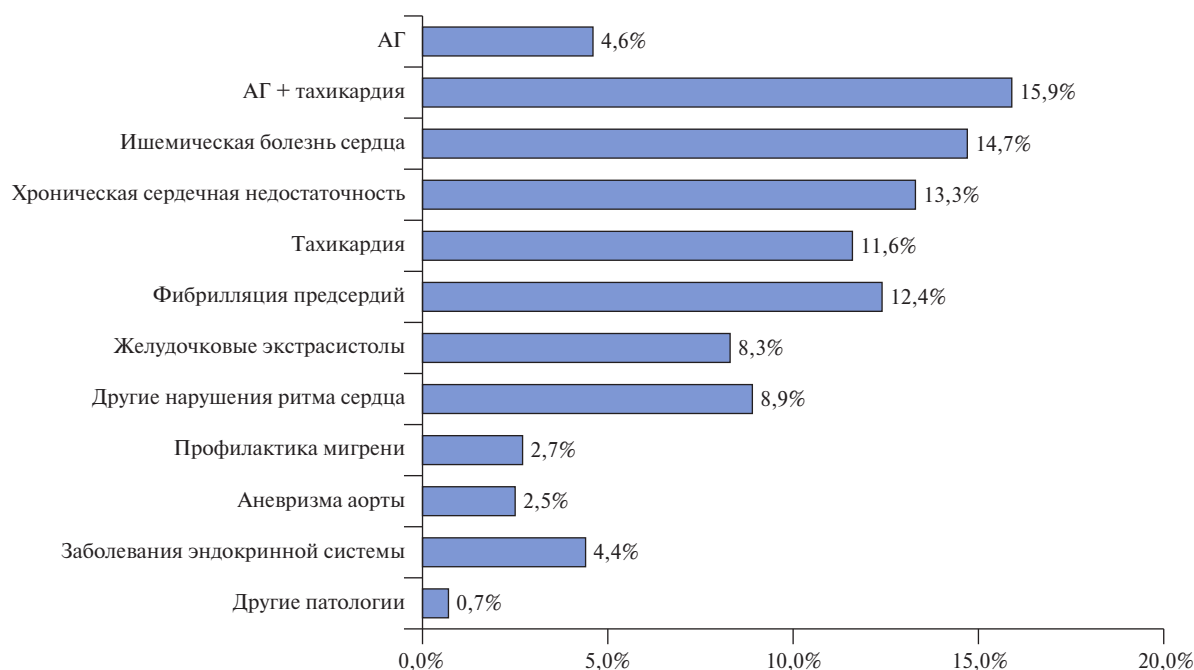


Рис. 2. Патологии, при которых врачи используют БАБ.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

гим патологиям врачи относили: гипертрофическую кардиомиопатию с обструкцией выносящего тракта, дилатационную кардиомиопатию, паркинсонизм, неврозы, портальную гипертензию при циррозе печени, хроническую болезнь почек, депрессию, кардиопротекцию при химиотерапии. Однако эти показания были единичными.

В таблице 1 представлены самые часто назначаемые БАБ, а также стартовые и оптимальные дозы с точки зрения опрошенных врачей и дозы препаратов, указанные в инструкции. При анализе реальной практики назначений БАБ при основных нозологиях (АГ, синусовая тахикардия, АГ + синусовая тахикардия, СНнФВ, ФП, ИБС, АГ + ИБС) выявлено, что врачи не достигают рекомендуемых инструкцией доз лекарственных препаратов. Назначенные дозы БАБ, как правило, ниже стартовых и средних доз, указанных в инструкции к препаратам (табл. 1).

На вопрос о титрации доз большинство врачей (68,1%) ответили, что делают это регулярно (40,4% — в большинстве случаев, 27,7% — всегда); 17,6% проводят титрацию часто; 14,4% делают это редко (11,3% иногда + 3,1% редко). Большинство врачей (53,3%) всегда или часто (23%) назначают повторные визиты для коррекции дозы, при этом 66,4% разъясняют пациентам необходимость титрации, преимущественно через устные (25,8%) и письменные рекомендации (66,2%). Таким образом, тактика применения БАБ в основном соответствует принципам, изложенным в клинических рекомендациях, за исключени-

ем несколько заниженных стартовых и средних доз препаратов.

- Бисопролол чаще всего назначается в следующих клинических ситуациях: АГ (40,3%), ИБС (38,9%), СНнФВ (26%), ФП (29,3%), синусовая тахикардия (46,8%) и в комбинациях.

- Вторым по частоте назначения стал метопролол сульфонат пролонгированного действия, который чаще всего назначался при ИБС (13,3%) и СНнФВ (14,8%).

- Небиволол чаще применялся при АГ (8,5%) и ИБС (8,2%).

- Карведилол назначался пациентам с СНнФВ (15,7% назначений), и редко назначался при других нозологиях.

Такие препараты, как атенолол, бетаксолол и пропранолол, терапевтами и кардиологами практически не используются в реальной клинической практике. Назначение препаратов не всегда соответствует зарегистрированным показаниям (табл. 1): бисопролол в 46,8% назначался при синусовой тахикардии и в 29,3% при ФП, хотя такие показания у препарата не зарегистрированы. Невиволол в 8,2% назначался при ИБС и в 7,3% — при синусовой тахикардии, не имея зарегистрированных показаний.

Обращает на себя внимание, что примерно в трети случаев врачи не назначают БАБ при лечении пациентов с СНнФВ, ИБС, АГ, ФП. Основными причинами не назначения БАБ при наличии показаний являлись (можно было выбирать несколько вариантов ответов, $n_{\text{ответов}}=1244$):

Таблица 1

Назначение БАБ при различных нозологиях в реальной практике

% назначения	Международное непатентованное название	Стартовая доза по мнению врачей (мг), Мо	Оптимальная доза по мнению врачей (мг), Мо	Стартовая доза, инструкция к препарату (мг)	Средняя доза, инструкция к препарату (мг)	Максимальная доза, инструкция к препарату (мг)
Назначение БАБ при АГ						
40,3%	Бисопролол	2,5	5,0	5,0 ¹	10,0 ¹	20,0 ¹
12,7%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	25,0	100,0	50,0 ²	100,0 ²	100,0 ²
8,5%	Небиволол	2,5	5,0	2,5 ³	5,0 ³	10,0 ³
33,6%	Не используют БАБ в терапии АГ					
Назначение БАБ при АГ + синусовая тахикардия						
58,5%	Бисопролол	2,50	5,00	5,0 ¹	10,0 ¹	20,0 ¹
18,7%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	50,0	100	50,0 ²	100,0 ²	200,0 ²
7,7%	Небиволол	2,50	5,00	2,5 ³	5,0 ³	10,0 ³
9,1%	Не используют БАБ в терапии АГ + синусовая тахикардии					
Назначение БАБ при синусовой тахикардии						
46,8%	Бисопролол	2,50	5,00	Не зарегистрировано показание		
19,4%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	25,0	100,0	100,0 ²	200,0 ²	200,0 ²
7,3%	Небиволол	2,50	5,00	Не зарегистрировано показание		
17,8%	Не используют БАБ в терапии синусовой тахикардии					
Назначение БАБ при СНнФВ						
26%	Бисопролол	2,50	10,0	1,25 ¹	10,0 ¹ при переносимости	10,0 ¹ при переносимости
15,7%	Карведилол	12,5	25,0	3,125 × 2 ⁴	Вес <85 кг — 50,0 Вес >85 кг 75,0-100,0 ⁴	Вес <85 кг — 50,0 Вес >85 кг 75,0-100,0 ⁴
14,8%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	25,0	100	25,0 при II ФК 12,5 при III-IV ФК ²	200,0 ² при переносимости	200,0 ² при переносимости
37,7%	Не используют БАБ в терапии СНнФВ					
Назначение БАБ при ФП						
29,3%	Бисопролол	5,00	10,0	Не зарегистрировано показание		
17,8%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	50,0	100,0	100,0 ²	200,0 ²	200,0 ²
7,3%	Соталол	40,0	160,0	80,0 ⁵		480,0 ⁵
37%	Не используют БАБ в терапии ФП					
Назначение БАБ при ИБС, стабильная стенокардия						
38,9%	Бисопролол	2,50	10,0	5,0 ¹	10,0 ¹	20,0 ¹
13,3%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	25,0	50,0	100,0 ²	100,0 ²	200,0 ²
8,2%	Небиволол	5,0	5,0	Не зарегистрировано показание		
35,4%	Не используют БАБ в терапии ИБС					
Назначение БАБ при АГ + ИБС						
37,5%	Бисопролол	5,0	10,0	5,0 ¹	10,0 ¹	20,0 ¹
15,9%	Метопролола сукцинат (пролонгированного действия)	25,0	100,0	100,0 ²	100,0 ²	200,0 ²
7,5%	Небиволол (показание зарегистрировано только для АГ)	5,00	5,00	2,5 ³	5,0 ³	10,0 ³
34,2%	Не используют БАБ в терапии АГ + ИБС					

Примечание: значение стартовой и оптимальной дозы представлены как Мо (Мо). Дозы, указанные в таблице, являются суточными. ¹ — https://www.vidal.ru/drugs/concor_411, ² — https://www.vidal.ru/drugs/betaloc_zok_114, ³ — https://www.vidal.ru/drugs/nebilet_1192, ⁴ — https://www.vidal.ru/drugs/carvedilol_21362, ⁵ — https://www.vidal.ru/drugs/sotalol_44004.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

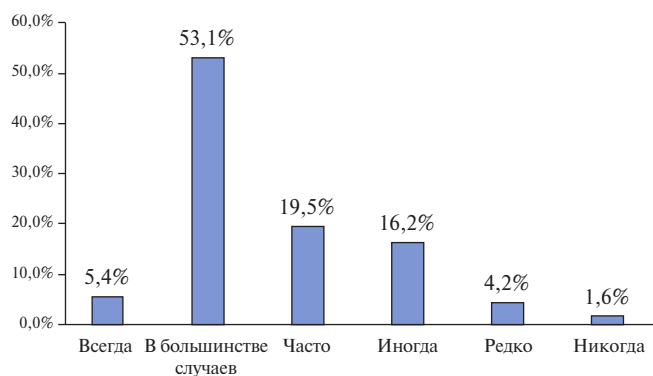


Рис. 3. Достижение целевых значений АД при назначении БАБ.

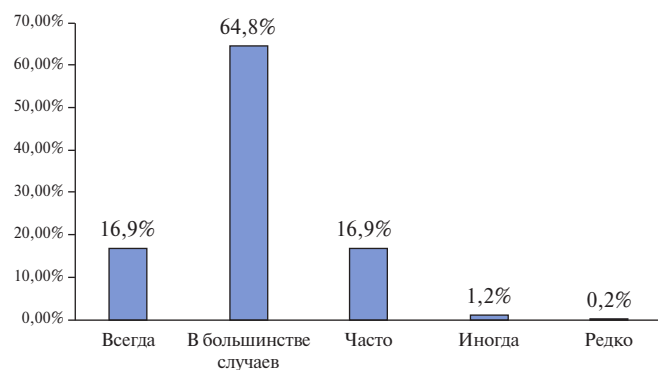


Рис. 4. Достижение целевых значений ЧСС при назначении БАБ.

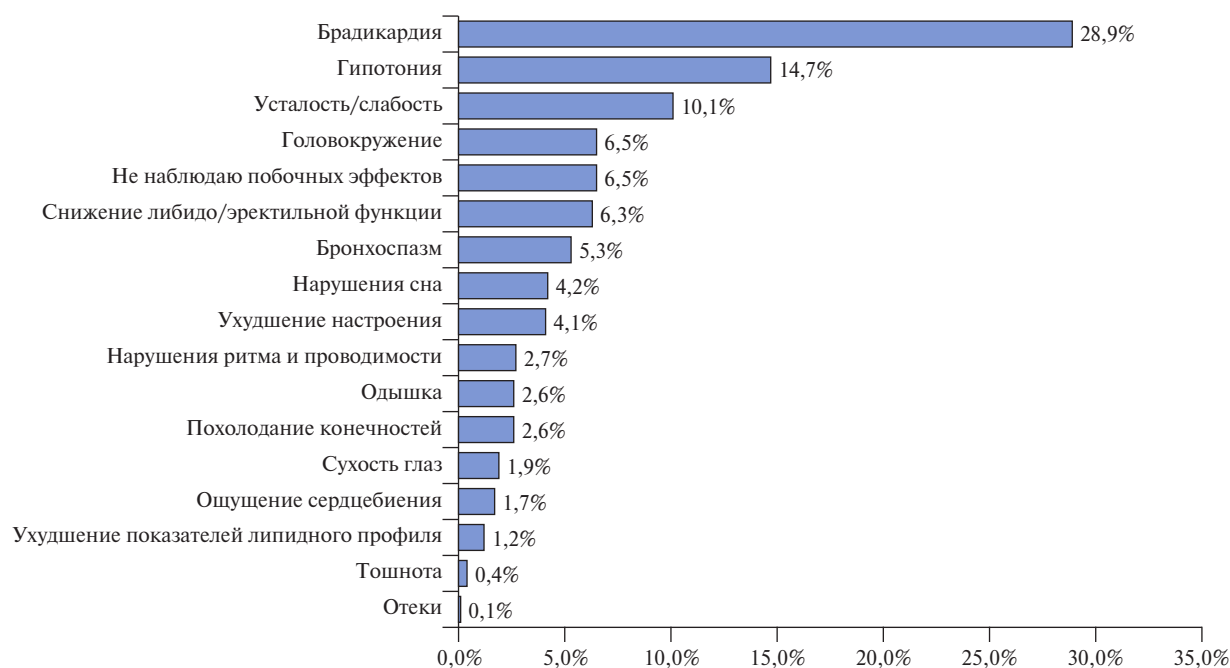


Рис. 5. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты применения БАБ.

- противопоказания (бронхообструктивные заболевания, синдром Рейно) — 49,8%;
- побочные эффекты БАБ в анамнезе — 25,7%;
- предпочтение других классов препаратов — 9,2%;
- низкая приверженность пациентов лечению — 6,6%;
- в 2,4% случаев не назначения связаны с иными причинами;
- 6,3% врачей не предоставили данных о причинах.

При выборе дозы БАБ врачи в основном ориентируются на ЧСС и артериальное давление (АД).

Целевые значения ЧСС и АД вне зависимости от нозологии с точки зрения опрошенных врачей:

- 51,9% врачей ориентируются на диапазон 50–60 уд./мин;
- 37,3% врачей ориентируются на диапазон 60–70 уд./мин;

- 79,6% врачей целевым уровнем АД считают 120/80–85 мм рт.ст.;

- 9,6% допускают значения ниже 120/80 мм рт.ст.

Основными критериями коррекции дозы является недостижение целевой ЧСС (51,4%), реже учитывают уровень АД (18,8%) или клиническое состояние (26,2%). Лабораторные показатели играют минимальную роль (2,6%), "другое" указал 1% врачей.

Достижение целевых значений ЧСС и АД на фоне терапии БАБ представлено на рисунках 3 и 4.

Результаты нашего исследования выявили значительную клиническую проблему — низкую приверженность пациентов терапии БАБ. 82,8% врачей сталкиваются с отказами пациентов от приёма препаратов (40,8% — иногда, 42% — редко); 60,8% врачей отмечает самостоятельное снижение дозировок препаратов пациентами (46% — иногда, 14,8% — часто). Основными причинами

Таблица 2

Рекомендованные дозы БАБ для пациентов с СНнФВ (адаптировано из [3])

Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	
1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Карведилол	
3,125 мг 2 раза/сут.	25-50 мг 2 раза/сут.
Метопролола сукцинат пролонгированного действия	
12,5-25 мг 1 раз/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Небиволол	
1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.

отказа пациентов от терапии БАБ стали (можно было выбрать несколько вариантов ответов, $n_{\text{ответов}}=1198$):

- низкая приверженность к терапии (40,6%);
- побочные эффекты (19,0%);
- полипрагмазия (15,2%) — сложность комбинированной терапии (каждый шестой случай отказа связан с необходимостью приёма множества препаратов, что подчёркивает важность оптимизации схем лечения);
- стоимость препаратов (4,0%);
- недостаточная эффективность (4,6%);
- ответили "другое" (3,5%);
- не предоставили данные (13,1%).

Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты терапии БАБ в клинической практике, отмеченные в опросе врачами, соответствуют фармакологическому профилю препаратов и представлены на рисунке 5 (было допустимо выбрать несколько вариантов ответов, $n_{\text{ответов}}=1964$).

Обсуждение

Среди опрошенных врачей самым назначаемым препаратом вне зависимости от нозологии являлся бисопролол, на втором месте — метопролола сукцинат замедленного освобождения. В большом исследовании Yan Y, et al. [2] также установлено лидерство этих препаратов, интересно отметить, что в китайской популяции превалировал метопролол (62,2% vs 24,8% для бисопролола).

Тактика применения БАБ согласно нашим данным в основном соответствует клиническим рекомендациям, однако отмечается доминирование заниженных стартовых и средних доз препаратов. При назначении метопролола сукцината пролонгированного действия при СНнФВ средняя используемая доза составляет 50 мг, тогда как в клинических рекомендациях и в инструкции к препарату целевая доза составляет 200 мг/сут. [3]. Аналогичные тенденции описаны в исследовании McGinlay M, et al. [4], где пациенты с СНнФВ часто не получали адекватные дозы БАБ, несмотря на отсутствие явных противопоказаний. Приведенные выше данные могут формировать у врачей ложное представление о недостаточной эффективности препаратов.

Согласно нашим данным примерно в трети случаев врачи не назначают БАБ при лечении пациентов

с СНнФВ, ИБС, АГ, ФП, т.е. при нозологиях, где их применение обосновано: 35,4% опрошенных не используют их у больных с ИБС, а 37,7% — при СНнФВ, несмотря на убедительные доказательства снижения смертности и частоты госпитализаций (Класс IA (уровень убедительности результатов (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) 2)) [3, 5]. Согласно ответам не назначение БАБ в основном касается пациентов, имеющих противопоказания или побочные эффекты, но тем не менее настораживает очень высокий процент отказа от назначения этой группы препаратов. При этом надо отметить, что бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (чаще всего упоминаемые в ответах) согласно инструкции не являются противопоказанием для метопролола сукцината пролонгированного действия¹, при этих заболеваниях препарат рекомендуют применять "с осторожностью". Для бисопролола противопоказанием являются только тяжелые формы бронхиальной астмы², при тяжелых формах хронической обструктивной болезни легких, нетяжелых формах бронхиальной астмы, бронхоспазме (в анамнезе) препарат рекомендуют применять "с осторожностью".

Согласно нашим данным, в ряде случаев препараты назначаются вне зарегистрированных показаний (например, бисопролол при ФП), что может создавать юридические риски. Подобная практика описана в исследовании Yan Y, et al. [2], где было отмечено значительное нецелевое применение препаратов данной группы, включая использование соталола при АГ (18,2%) и эсмолола при стенокардии (12,9%) и ХСН (14,9%).

При выборе дозы БАБ врачи в основном ориентируются на ЧСС и АД. Целевая ЧСС вне зависимости от нозологии с точки зрения опрошенных врачей в 51,9% случаев — 50-60 уд./мин, в 37,3% случаев — 60-70 уд./мин. Подобные целевые уровни ЧСС соответствуют актуальным клиническим рекомендациям.

Тактика назначения БАБ, методы контроля эффективности и безопасности препаратов, согласно акту-

¹ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/betaloc_zok__114.

² Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/concor__411.

альным клиническим рекомендациям, определяются фенотипом пациента.

Пациенты с СНнФВ

Для пациентов с СНнФВ результаты многочисленных исследований подтверждают, что значения ЧСС >70 уд./мин являются независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов, по сравнению с пациентами, которые имели более низкие значения ЧСС [3, 6–8]. Согласно актуальным российским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН для пациентов с СНнФВ рекомендованы начальные и целевые дозы БАБ (табл. 2) [3]. В клинических рекомендациях отмечено, что при СНнФВ БАБ должны назначаться как можно раньше: препараты обладают антиишемическим эффектом, высоко эффективны в снижении риска внезапной сердечной смерти и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов с ХСН по любой причине [3].

Пациенты с СНсФВ

В метаанализе Kaddoura R, et al. [9] показано, что применение БАБ может ассоциироваться со снижением общей смертности у пациентов с СНсФВ. В метаанализе, включившем когортные исследования с общим числом 27188 пациентов, было продемонстрировано значительное снижение смертности пациентов, получавших БАБ, от всех причин на 19% (отношение шансов (ОШ) 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65–0,99, $p=0,044$), однако как повторная госпитализация по поводу СН (ОШ 1,13; 95% ДИ: 0,91–1,41, $p=0,27$), так и ее совокупность со смертностью от всех причин (ОШ 1,01; 95% ДИ: 0,78–1,32, $p=0,92$) были схожими в группе БАБ и контрольной группе.

В исследовании DELIVER [10] у пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ прием БАБ не был связан с более высоким риском ухудшения СН или сердечно-сосудистой смерти, как и в метаанализе, где объединили индивидуальные данные пациентов из четырех крупных исследований с умеренно сниженной и сохраненной ФВ (I-Preserve, TOPCAT, PARAGON-HF и DELIVER) [11].

Для пациентов с СНсФВ и синусовым ритмом, согласно клиническим рекомендациям, может быть рассмотрено назначение БАБ (Класс IIbВ (УУР В, УДД 2)) с целью снижения риска госпитализаций по поводу ХСН, а также при наличии дополнительных показаний [3].

У пациентов с ХСН, согласно инструкции по применению, показания к назначению имеют следующие БАБ: бисопролол², карведилол³, метопролола сукцинат пролонгированного действия¹ и небиволол⁴.

Пациенты с АГ

Согласно клиническим рекомендациям, БАБ занимают важное место среди антигипертензивных средств,

которые могут быть добавлены на любом этапе терапии. БАБ при АГ особо рекомендованы в таких клинических ситуациях, как перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, ХСН, контроль ЧСС при ФП (Класс IA (УУР С, УДД 5)) [12]. Метаанализ Sanidas E, et al. [1] показал, что снижение ЧСС до 65–70 уд./мин при АГ ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистых исходов, особенно у пациентов с сопутствующей ИБС или ХСН, однако у пациентов с АГ без ССЗ такой эффект отсутствует, а в некоторых случаях отмечается увеличение риска инсульта и смертности [1].

Титрация дозы БАБ должна быть постепенной, начиная с низких значений (например, бисопролол 2,5–5 мг/сут. или метопролола сукцинат 25–50 мг/сут.) с мониторингом ЧСС, АД и переносимости, избегая избыточного снижения ЧСС, которое может увеличить риск побочных эффектов.

Терапевтическая цель — достижение целевого уровня АД с учетом сопутствующих заболеваний, при этом предпочтение отдается кардиоселективным БАБ (бисопролол, метопролола сукцинат) из-за их более благоприятного профиля безопасности. Целевые значения ЧСС при лечении АГ + ИБС — <80 уд./мин [13].

У пациентов с АГ, согласно инструкции по применению, имеют показания к назначению и наиболее часто используются следующие БАБ: небиволол⁴, бисопролол² и метопролола сукцинат пролонгированного действия¹.

Пациенты с ИБС

Назначение БАБ пациентам с ИБС, перенесшим ОИМ, является ключевым компонентом терапии, направленной на снижение ЧСС, уменьшение потребности миокарда в кислороде и улучшение прогноза. В крупном наблюдательном десятилетнем исследовании [14], включившем >65 тыс. пациентов с ОИМ, было показано, что любая доза БАБ была связана со значительным снижением смертности после ОИМ по сравнению с отсутствием лечения. Согласно метаанализу Sanidas E, et al. [1], снижение ЧСС в среднем на 8 уд./мин у пациентов с ИБС и у пациентов после перенесенного ОИМ ассоциировано с уменьшением смертности на 16%, но в то же время связано с увеличением на 56% побочных эффектов. Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, не имеющим противопоказаний, для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза рекомендуется пероральный прием БАБ (Класс IIaВ (УУР В, УДД 1)) [12]. Продолжительность терапии БАБ после неосложненного ИМ активно обсуждается. Некоторые наблюдательные нерандомизированные исследования показывают, что клиническая польза терапии БАБ ограничена первым годом после перенесенного острого коронарного синдрома. Изученными у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST считаются метопролола сукцинат и карведилол [12].

При *стабильной стенокардии* I–II функционального класса (ФК) и ЧСС >60 уд./мин БАБ рекомендуется на-

³ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/carvedilol__21362.

⁴ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/nebilet__1192.

значить в качестве препарата первой линии антиишемической терапии для снижения ЧСС до значений 55-60 уд./мин (Класс IA (УУР А, УДД 5)). При стабильной стенокардии III-IV ФК при отсутствии противопоказаний рекомендуется сразу назначить комбинацию БАБ с дигидропиридиновыми блокаторами "медленных" кальциевых каналов для достижения ФК I (Класс I С (УУР С, УДД 5)) [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями, БАБ (например, бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол) должны назначаться пациентам со стабильной ИБС, начиная с низких доз (например, бисопролол 2,5-5 мг/сут.) с постепенной титрацией до достижения целевой ЧСС. Важно учитывать особенности анамнеза пациента, включая возраст, наличие сопутствующей АГ и риск гипотензии, а также регулярно оценивать эффективность и безопасность терапии, включая контроль за возможными побочными эффектами (брадикардия, усталость, бронхоспазм).

У пациентов с ИБС, согласно инструкции по применению, имеют показания к назначению и используются следующие БАБ: бисопролол², карведилол³, метопролола сукцинат пролонгированного действия¹ и бетаксолол⁵.

Пациенты с ФП

При ФП БАБ рекомендуются как препараты первой линии для контроля ЧСС у пациентов как с нормальной или умеренно сниженной сократительной функцией левого желудочка, так и с низкой ФВ (<40%) (Класс IB (УУР С, УДД 5)). Предпочтение отдается кардиоселективным пролонгированным БАБ. Также БАБ рекомендуются пациентам без структурных заболеваний сердца для профилактики рецидивов ФП, в случае связи с психическим и физическим напряжением. Целевые значения ЧСС при ФП для таких пациентов разнятся в отношении бессимптомного и симптомного течения (Класс IIaB (УУР А, УДД 3)): при отсутствии симптомов аритмии — не более 100 уд./мин, при симптомном течении — не более 80 уд./мин [15].

У пациентов с ФП, согласно инструкции по применению, имеют показания к назначению и используются следующие БАБ: карведилол³, метопролола сукцинат пролонгированного действия¹, атенолол⁶, пропранолол⁷, соталол⁸.

В целом при ССЗ в настоящее время экспертами подчеркивается необходимость индивидуального подхода при назначении БАБ, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями или плохой переносимостью терапии. В недавнем метаанализе Sanidas E, et al. [1], включившем 74 рандомизированных исследования (n=157764 пациентов), были получены следующие ключевые выводы:

- оптимальный целевой ЧСС для пациентов с ХСН и другими ССЗ, включая АГ, составляет 65-70 уд./мин, независимо от исходного уровня ЧСС;
- более агрессивное снижение ЧСС (<65 уд./мин) не сопровождается дополнительными преимуществами, но увеличивает риск побочных эффектов (например, брадикардии, гипотонии) и отмены терапии;
- у пациентов с ХСН и ЧСС ≥80 уд./мин среднее снижение ЧСС на 8,8 уд./мин ассоциировалось с уменьшением риска ИБС на 29%, ССЗ — на 20% и смертности на 19%, в большей степени для пациентов младше 65 лет.

Достижение и поддержание стабильной концентрации действующего вещества является одним из ключевых факторов в обеспечении предсказуемого и контролируемого снижения клинико-гемодинамических параметров — ЧСС и АД. Применение лекарственных форм с пролонгированным высвобождением помогает решать эту задачу, обеспечивая постоянный терапевтический эффект и способствуя уменьшению частоты приема до 1 раза в сутки. Такой стабильной концентрации позволяет достичь форма ЗОК (препараты с модифицированным, замедленным или пролонгированным высвобождением, препараты с кинетикой нулевого порядка (zero order kinetics — ZoK)). Переход на современные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением представляет собой стратегический подход к преодолению одной из ключевых проблем в кардиологической практике — низкой приверженности пациентов лечению.

Результаты нашего исследования демонстрируют серьезную проблему низкой приверженности терапии БАБ со стороны пациентов: ~82,8% врачей сталкиваются с отказами от приема (40,8% — иногда, 42% — редко) или самостоятельным снижением дозировок (46% — иногда, 14,8% — часто). При ряде нозологий необоснованная отмена БАБ может отрицательно повлиять на прогноз пациентов. Так, по данным исследования Chiu MH, et al. [16] у пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка после ОИМ прекращение приема БАБ в течение 180 дней было связано с повышенным риском рецидива ОИМ и необходимостью повторной реваскуляризации, но не было связано со значительным повышением риска комбинированного исхода (смерть + рецидив ОИМ + реваскуляризация).

Ограничения исследования. Опрос проводился среди врачей, зарегистрированных на сайте ЕАТ и принимающих активное участие в обсуждении медицинских проблем в социальных сетях, в связи с этим анализ опроса не может отражать ситуацию в целом по стране.

Заключение

Существующие расхождения между реальной клинической практикой назначения БАБ и современными рекомендациями подтверждаются не только национальными, но и международными данными.

⁵ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/lokren__461.

⁶ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/tenormin__4091.

⁷ Электронный ресурс: <https://www.vidal.ru/drugs/anaprilin>.

⁸ Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/sotalol__44004.

Ключевыми проблемами остаются низкая частота назначений БАБ при наличии показаний, использование субоптимальных доз, завышенная оценка бронхообструктивных заболеваний как противопоказаний для назначения БАБ, а также низкая приверженность пациентов к приему препаратов.

Важным ограничением практики является недостаточная осведомленность врачей о необходимости титрации доз, что приводит к ложному восприятию низкой эффективности БАБ.

Положительными моментами являются правильные представления врачей о целевой ЧСС при назначении БАБ и достижение ее в большинстве случаев.

Для оптимизации терапии БАБ необходимо внедрение образовательных программ, акцентирующих вни-

мание на доказанных преимуществах титрации доз, а также разработка клинических алгоритмов, упрощающих процесс достижения целевых параметров ЧСС.

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение барьеров, препятствующих назначению адекватных доз, включая фармакоэкономические, организационные и психологические факторы, а также разработку стратегий повышения приверженности лечению как среди врачей, так и среди пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sanidas E, Böhm M, Oikonomopoulou I, et al. Heart rate-lowering drugs and outcomes in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025;ehaf291. doi:10.1093/eurheartj/ehaf291.
- Yan Y, An W, Mei S, et al. Real-world research on beta-blocker usage trends in China and safety exploration based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1):86. doi:10.1186/s40360-024-00815-w.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
- McGinlay M, Straw S, Byrom-Goulthorpe R, et al. Suboptimal Dosing of β -Blockers in Chronic Heart Failure: A Missed Opportunity? *J Cardiovasc Nurs*. 2022;37(6):589-94. doi:10.1097/JCN.0000000000000847.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110. EDN: HHJJUT.
- Eriksen-Volnes T, Westheim A, Lullestad L, et al. β -Blocker Doses and Heart Rate in Patients with Heart Failure: Results from the National Norwegian Heart Failure Registry. *Biomed Hub*. 2020;5(1):9-18. doi:10.1159/000505474.
- Tymińska A, Ozierański K, Wawrzacz M, et al. Heart rate control and its predictors in patients with heart failure and sinus rhythm. Data from the European Society of Cardiology Long-Term Registry. *Cardiol J*. 2022;30(6):964-73. doi:10.5603/CJ.a2022.0076.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9744):886-94. doi:10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
- Kaddoura R, Madurasinghe V, Chapra A, et al. Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction (B-HFpEF): A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(3):102376. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102376.
- Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2024;12(4):631-44. doi:10.1016/j.jchf.2023.09.007.
- Matsumoto S, Henderson AD, Shen L, et al. Beta-blocker use and outcomes in patients with heart failure and mildly reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(1):124-39. doi:10.1002/ehfj.3383.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
- Pedersen SB, Nielsen JC, Botker HE, et al. Long-Term Follow-Up After Acute Myocardial Infarction According to Beta-Blocker Dose. *Am J Med*. 2023;136(5):458-65. doi:10.1016/j.amjmed.2023.02.006.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594. EDN: FUZAAD.
- Chiu MH, Dong Y, Fine N, et al. Continuation vs Withdrawal of Beta-Blockers and Outcomes After Myocardial Infarction With Preserved Left Ventricular Function. *JACC Adv*. 2025;4(6 Pt 1):101814. doi:10.1016/j.jaccadv.2025.101814.

Адреса организаций авторов: Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", пер. Милютинский, д. 18А, ком. 20А, Москва, 101000, Россия; ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6, Москва, 117513, Россия; ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия; Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, проспект Комитаса, 49/4, Ереван, Армения; Обособленное структурное подразделение "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. 1-ая Леонова, д. 16, Москва, 129226, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия; ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия; ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, ул. Аэродромная, д. 43, Железнодорожный район, Самара, 443070, Россия; ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400066, Россия; ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские Горы, д. 1, Москва, 119234, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Eurasian Association of Internal Medicine, Milyutinsky lane, 18A, room 20A, Moscow, 101000, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova str., 1, building 6, Moscow, 117513, Russia; Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; Avdallbekyan National Institute of Health, Komitas Avenue, 49/4, Yerevan, Armenia; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, 1st Leonova str., 16, Moscow, 129226, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dolgorukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia; Samara State Medical University, Chapayevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia; Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Aerodromnaya St., 43, Zheleznodorozhny district, Samara, 443070, Russia; Volgograd State Medical University, Fallen Fighters Square, 1, Volgograd, 400066, Russia; Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119234, Russia.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У ВЗРОСЛЫХ:

- артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести¹
- острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности¹

При артериальной гипертензии:

- Начальная доза — 15 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис® 30)
- Обычная поддерживающая доза — 30 мг зофеноприла кальция в сутки (1 таблетка препарата Зокардис® 30)
- Максимальная суточная доза — 60 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 30, принимаемых однократно или разделенных на два приема)



Базовая информация по препаратам Зокардис 7,5 мг, Зокардис 30 мг от 19.09.2025 г. Действующее вещество: зофеноприл.

Показания к применению у взрослых: артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести, острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности. Способ применения и дозы: внутрь. Таблетки принимают вне зависимости от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Доза должна быть подобрана индивидуально. Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую форму выпуска препарата – препарат Зокардис 7,5 или препарат Зокардис 30, содержащие 7,5 мг или 30 мг зофеноприла кальция соответственно. Артериальная гипертензия. Препарат применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Начальная доза составляет 15 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Необходимость увеличения дозы препарата определяется путем измерения АД непосредственно перед приемом следующей дозы. Антигипертензивный эффект развивается в течение нескольких недель, поэтому рекомендуется увеличивать дозу препарата с интервалом в четыре недели. Обычная поддерживающая доза составляет 30 мг зофеноприла кальция (1 таблетка препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 60 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 30) в сутки, принимаемых однократно или разделенных на два приема. Противопоказания: гиперчувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности); состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует); первичный гиперальдостеронизм; беременность, период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию; одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (например, AN69®) или плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферез); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил – сакубитрил/валсартан) и применение ранее 36 часов после применения последней дозы препарата сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Реклама

1. Общая характеристика лекарственных препаратов Зокардис 7,5 и Зокардис 30.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-код¹

Зокардис® 7,5



Зокардис® 30



Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com.

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.

RU-ZOC-06-2025-v01-print. 30.09.25



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини».
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>

СУПРОЗАФЕН — ОДНО РЕШЕНИЕ

для двух целей терапии
смешанной дислипидемии^{*1,2}



РОЗУВАСТАТИН + ФЕНОФИБРАТ ДОПОЛНЯЮТ ДЕЙСТВИЕ
ДРУГ ДРУГА В НОРМАЛИЗАЦИИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{4,5}

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РОЗУВАСТАТИН + ФЕНОФИБРАТ:

- Способствует достижению целевых уровней липидного спектра — ХС ЛНП и ТГ^{4,5}
- Снижает риск СС событий^{**6,7}

Применение фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности терапии⁸



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА СУПРОЗАФЕН



ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ комбинации фенофибрат
со статином (более 1 года и 3 месяцев) связано

с дополнительным снижением
риска развития сердечно-
сосудистых заболеваний⁹

ОР 0,347 (95% CI 0,226-0,532; p <0,0001)

РАССЧИТАЙТЕ СС РИСК
ВАШЕГО ПАЦИЕНТА
С УЧЕТОМ КОМОРБИДНЫХ
СОСТОЯНИЙ И УРОВНЯ
ХС неЛВП



* ХС ЛНП и ТГ. ** За счет доказанного эффекта каждого из компонентов. ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС неЛВП — холестерин липопротеидов неvery низкой плотности; СС — сердечно-сосудистый. 1. Общая характеристика лекарственного препарата Супрозафен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10+145 мг, номер РУ ЛП-Н (000796)-(РГ-РУ). 2. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1, Дата доступа: 18.04.2025. 3. Dixit, Rohit, and Shankar Jagan. "Comparative study of atorvastatin and rosuvastatin in combination with fenofibrate in mixed hyperlipidemia." International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences 5.1 (2016). 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):843-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. GRohit D and Shankar J. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed. 6. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 7. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207. 8. Baumgartner, Ana, et al. "Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review." Pharmaceutics 12.2 (2020): 190. 9. Jo, Sang-Ho, et al. "Fenofibrate use is associated with lower mortality and fewer cardiovascular events in patients with diabetes: results of 10,114 patients from the Korean National Health Insurance Service Cohort." Diabetes Care 44.8 (2021): 1868-1876.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

RUS2351552 (v1.1)