

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛ «ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА
«ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

**BRE
2020**

Basic Research in Endocrinology

A Modern Strategy for the Development
and Technologies of Personalized Medicine

26–27 NOVEMBER 2020 | NOVOSIBIRSK, RUSSIA

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

26–27 НОЯБРЯ 2020 ГОДА, Г. НОВОСИБИРСК

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛ «ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
«ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ И ТЕХНОЛОГИИ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Материалы конференции с международным участием

26–27 ноября 2020 года, г. Новосибирск

Новосибирск
2020

УДК 616.4(063)

ББК 54.15

Ф94

DOI 10.15372/FUNDAMENTAL2020RJ1

Глубокоуважаемые коллеги!

Распространенность эндокринной патологии в мире увеличивается в эпидемических масштабах. Раннее выявление и подтверждение диагноза эндокринной патологии требует использования современных молекулярно-генетических, биохимических и патофизиологических исследований, которые позволяют осуществить персонализированный подход к выбору метода лечения.

Цель конференции – ознакомить широкий круг специалистов с новейшими данными научных и клинических исследований в области этиологии, клиники, современных методов диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы.

Во время работы конференции проводится школа для врачей «Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY): молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов».

Организаторы

НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (www.iimed.ru)

ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» (<http://www.bionet.nsc.ru>)

Председатель программного комитета – *Воевода Михаил Иванович*, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий отделом молекулярной генетики человека ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»

Сопредседатель программного комитета – *Рагино Юлия Игоревна*, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Председатель организационного комитета – *Воевода Михаил Иванович*, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий отделом молекулярной генетики человека ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»

Сопредседатель организационного комитета – *Рымар Оксана Дмитриевна*, д.м.н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

*Мероприятие проводится при финансовой поддержке РФФИ,
проект №20-015-22009*

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

СВЯЗЬ ПРОПРТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИП 9 (PCSK9) С МЕТАБОЛИЗМОМ УГЛЕВОДОВ

Бенимецкая К.С.^{1,2}, Ячменева М.П.¹, Смолина М.О.², Астраков С.В.²,
Щербакова Л.В.¹, Денисова Д.В.¹, Рагино Ю.И.¹, Воевода М.И.²

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

² *ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск, Россия*

Цель. Оценить взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с показателем метаболизма углеводов глюкозой крови в популяционной группе молодых мужчин Новосибирска.

Материал и методы. в исследование включены 492 мужчины (25–45 лет) из популяционной выборки населения г. Новосибирска, проходивших одномоментное обследование в рамках скрининга «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Методом иммуноферментного анализа был определен уровень белка PCSK9 («Human PCSK9 ELISA», BioVendor, Czech Republic), энзиматическим методом определен уровень глюкозы крови.

Результаты. Медиана и межквартильный размах PCSK9 составили 300,19 (240,20; 361,80), минимальный уровень – 20,90 нг/мл, максимальный – 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 имело сдвиг влево. При изучении уровня PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина на липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозе, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), было показано, что уровень белка PCSK9 выше в выборках с ОХС ≥ 5 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, глюкозой крови $\geq 6,1$ ммоль/л, глюкозой крови $\geq 5,6$ ммоль/л. Была показана слабая статистически значимая корреляционная связь уровня PCSK9 с ОХС ($r = 0,115$ ($p = 0,01$)), ХС-ЛНП ($r = 0,091$ ($p = 0,04$)) и с уровнем глюкозы ($r = 0,122$; $p = 0,007$). По данным многофакторного регрессионного анализа была показана ассоциация PCSK9 с ОХС и глюкозой; гликемия $\geq 6,1$ являлась значимым предиктором PCSK9.

Заключение. Выявленные взаимоотношения белка PCSK9 с глюкозой дают основание предполагать роль PCSK9 в метаболизме углеводов, точный характер которого еще предстоит определить.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00763 и по государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ – НОВЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Виниченко Д.С.¹, Квиткова Л.В.^{1,2}

¹ ГАУЗ Кузбасская клиническая больница имени С.В. Беяева

² ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет
Минздрава России, Кемерово, Россия

Цель. Оценить вклад дизэлементоза в формировании хронической сердечной недостаточности при болезни Грейвса.

Материалы и методы. Обследованы 113 женщин с диагнозом болезнь Грейвса (БГ): 54% (n = 61) со средней, 46% (n = 52) с тяжелой степенью тиреотоксикоза. Контрольная группа включала 37 женщин. За референсный диапазон приняты: ТТГ – 0,4–4,0 мкЕд/мл, св. Т4 – 9–22 пмоль/л, АТ к рецептору ТТГ ≤1,0 МЕ/л, объем щитовидной железы (ЩЖ) 9–18 см³, содержание меди в волосах – 11–17 мкг/г, содержание селена в волосах – 0,2–1,8 мкг/г, содержание цинка в волосах – 180–230 мкг/г. Полученные данные проанализированы в Statistica 6.1. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты. У всех больных с БГ на стандартной тиреостатической терапии (ТТ) достигнут субклинический тиреотоксикоз, в контрольной группе все показатели были в норме. Декомпенсация тяжелой тиреотоксикоза у всех больных сопровождалась хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – 100 % (n = 52). При ХСН дефицит МЭ встречался чаще и был более выраженным: цинка – у 82,7 % (n = 43) – 154,0 (118,8; 171,3), селена – у 76,9 % (n = 40) – 0,17 (0,15; 0,19), меди – у 76,9 % (n = 40), 7,0 (5,5; 8,0), чем при средней степени тяжести, соответственно – 42,6 % (n = 26) – 175,0 (152,0; 182,0) (p = 0,02) (p = 0,01); – 52,5 % (n = 32) 0,19 (0,18; 0,25) (p = 0,01) (p = 0,01). Содержание меди в волосах было повышенным у всех больных со средней степенью – 100,0 % (n = 61) – 21,0 (17,0; 23,0) мкг/г (p = 0,01) (p = 0,01). С помощью метода логистической регрессии и рок-анализа

были разработаны диагностическая модель и таблица факторов риска в баллах, позволяющие оценить степень риска ХСН и персонализированно подойти к ее профилактике.

Выводы:

1. Среди больных с БГ, осложненной ХСН, часто встречался выраженный дефицит МЭ: цинка – у 82,7 % ($n = 43$) – 154,0 (118,8; 171,3), селена – у 76,9 % ($n = 40$) – 0,17(0,15; 0,19), меди – у 76,9% ($n = 40$) – 7,0 (5,5; 8,0).

2. Всем больным с БГ целесообразно определение МЭ в дебюте и в динамике заболевания.

3. Разработанная модель позволяет оценить риск развития ХСН у больных БГ и дифференцированно подойти к ее профилактике.

АНАЛИЗ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПРОЛАКТИНА

**Воевода С.М., Рымар О.Д., Шахтштейндер Е.В., Стахнева Е.М.,
Мустафина С.В., Щербакова Л.В.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Введение. Повышение уровня пролактина (ПРЛ) – распространенное эндокринное нарушение у женщин в возрасте 25–44 лет. Известно, что ПРЛ оказывает влияние не только на репродуктивную систему, но и на различные звенья метаболизма. Литературные данные указывают на то, что результат воздействия ПРЛ на метаболизм зависит от его уровня. Изучение связи ПРЛ с антропометрическими параметрами, показателями липидного и углеводного обменов у женщин молодого возраста остается актуальным и на данный момент.

Цель. Выполнить анализ шансов развития метаболического синдрома (МС) и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет с различными уровнями ПРЛ.

Методы. Дизайн работы – поперечное исследование. Обследована случайная популяционная выборка женщин 25–45 лет ($n = 840$ женщин). Для осуществления поставленной цели антропометрические измерения, биохимические и гормональные анализы выполнены у 401 женщины (методом случайных чисел сформирована выборка из 840). В исследование включены лица, подписавшие информированное согласие на участие. Исключались отказавшиеся от взятия крови

для анализов, беременные и осуществляющие грудное вскармливание, женщины с макропролактиномой, принимающие нейролептики. Проведен сбор информации с помощью структурированного вопросника, выполнен клинический осмотр. Проведена статистическая обработка данных. Наличие МС устанавливалось на основании критериев американского руководства NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009, второй пересмотр).

Результаты. Средний возраст обследованных женщин $36,14 \pm 6,19$ лет. При делении выборки на возрастные группы 25–34 и 35–45 лет не получено разницы в показателях ПРЛ. В многофакторных скорректированных моделях логистической регрессии прирост базового ПРЛ на 5 мг/дл был связан с более высокими шансами низкого уровня ХС-ЛПВП у женщин (ОШ 1,50, 95 % ДИ 1,18–1,91, $p = 0,001$), ассоциация сохранилась после корректировки для ИМТ ($p = 0,001$). Только у женщин уровень ПРЛ был слабо положительно связан с ОХС ($r = 0,05$, $p < 0,05$), однако не наблюдалось никакой связи между ПРЛ и гипертензией как одним из компонентов МС (ОШ 0,99, 95 % ДИ 0,65–1,49, $p = 0,91$).

Заключение. Женщины репродуктивного возраста с повышенным уровнем ПРЛ имеют больше шансов на изменение липидного профиля, характерного для МС, что способствует развитию метаболического нездоровья.

СПЕКТР ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Воевода С.М.², Шахтшнейдер Е.В.^{1,2}, Иваношук Д.Е.^{1,2}, Рымар О.Д.¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

Введение. Гиперпролактинемия может быть следствием структурных изменений в генах пролактина (*PRL*), рецептора пролактина (*PRLR*), рецептора пролактин-рилизинг-гормона (*PRLHR*). Ген *PRL* кодирует гормон передней доли гипофиза пролактин. Этот секретлируемый гормон является регулятором роста различных тканей, включая клетки иммунной системы. Ген *PRLR* кодирует рецептор гормона передней доли гипофиза, пролактина, и принадлежит к семейству

рецепторов цитокинов типа I. Пролактин-зависимая передача сигналов происходит в результате лиганд-индуцированной димеризации рецептора пролактина. Для этого гена описано несколько альтернативно сплайсированных вариантов транскриптов, кодирующих различные мембраносвязанные и растворимые изоформы, которые могут модулировать эндокринные и аутокринные эффекты пролактина. Ген *PRLHR* кодирует рецептор 7-трансмембранного домена для пролактин-рилизинг-гормона. Цель исследования изучить спектр вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у пациентов с гиперпролактинемией.

Материалы и методы. Выборка женщин 25–45 лет ($n = 840$ женщин) из европеоидной популяции Западной Сибири (г. Новосибирск). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех обследованных. Для проведения молекулярно-генетического анализа сформирована группа из 67 пациентов с гиперпролактинемией. Критерии исключения: беременные и осуществляющие грудное вскармливание женщины, пациенты с макропролактиномой, пациенты принимающие нейролептики. В пилотном исследовании выполнено таргетное секвенирование на платформе Illumina MiSeq NGS System (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) экзонов и прилегающих сайтов сплайсинга генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* для 15 пациентов.

Результаты. при анализе генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* был определен ряд редких и распространенных вариантов. В гене *PRL* выявлен распространенный вариант rs1205955 ($A_{\text{MAF}} = 0,279$). Для гена *PRLR* определены редкие варианты rs185353023 в 3'UTR ($A/C_{\text{MAF}} = 0,003$) и распространенные варианты (MAF от 5 до 36%) rs146973753, rs11376531, rs2047741, rs5867271, rs3978089, rs202073248, rs1010119, rs1057829, rs73091139, rs3797212, rs112461, rs2047741. Для гена *PRLR* определены варианты rs75935441, rs10787849, rs74264539, rs1711868, rs117647802, rs116062593, rs1613448, rs41300243, rs11078774, rs2292767. Максимальное количество вариантов было локализовано в области 3'UTR и интронах.

Заключение. В пилотном исследовании у пациентов с гиперпролактинемией не выявлено патогенных вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*. Варианты в интронах и регуляторных районах генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* требуют дальнейшего изучения.

**ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И РИСК
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЖЕНЩИН.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
НА ОСНОВЕ ПРОГРАММ ВОЗ MONICA, HARPIE**

**Гафаров В.В.^{1,2}, Панов Д.О.^{1,2}, Громова Е.А.^{1,2}, Гагулин И.В.^{1,2},
Гафарова А.В.^{1,2}, Крымов Э.А.^{1,2}**

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

² *Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых
заболеваний, Новосибирск, Россия*

Цель. Изучить распространенность и оценить влияние депрессии и социальной поддержки на риск развития сахарного диабета 2 типа в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири.

Материалы и методы. В рамках 3-го скрининга программы ВОЗ MONICA-психосоциальная в 1994 г. и в ходе международного проекта HARPIE в 2005 г. была обследована случайная репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–64 лет одного из районов г. Новосибирска. Оценку депрессии выполняли при помощи теста MOPSY. Социальная поддержка измерялась при помощи теста Беркман-Сим. С 1994 по 2018 г. в когорте женщин установлены случаи развития СД2.

Результаты. Распространенность Д в открытой популяции среди женщин 25–64 лет составила 41 % (большая Д 6,4 %). Доля низкого ICC и SNI составила 53,1 % и 79,2 % соответственно.

Риск СД2 у лиц с депрессией составил 1.844 ($p < 0.01$). После поправки на социально-демографические переменные риск снижался на 6 %, но оставался существенно значимым ($p < 0.05$). Влияние низкого уровня социальных связей показало значимый эффект на риск развития СД2, в т. ч. в многофакторной модели с поправкой на социальный градиент ($HR = 1.833$, $p < 0.05$).

Среди лиц с Д и развившимся СД2 доля замужних составила 72 %. Присутствие ПСФ нивелирует протективный эффект образования в развитии диабета. В отношении профессионального статуса установлено, что частота СД2 была выше в группе ручного труда в сочетании с Д. В отношении социальных связей наоборот, диабет чаще встречался среди женщин-руководителей и низкой социальной сетью.

Заключение. Д и низкая СП увеличивают риск СД2 на 80 %. Частоты СД2 детерминированы социальным градиентом и связаны с ролевым конфликтом «семья-работа».

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Гридчин А.М., Иваношук Д.Е., Тимощенко О.В.,
Шахтшнейдер Е.В.

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

Введение. Ядерный фактор гепатоцитов 1 гомеобокс А (hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A, *HNF1A*), ядерный фактор гепатоцитов 1 гомеобокс В (hepatocyte nuclear factor 1-beta, *HNF1B*) и ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа (hepatocyte nuclear factor 4 alpha, *HNF4A*) принадлежат к группе транскрипционных факторов, которые играют важную роль в формировании и дифференцировке различных органов и тканей (печень, почки, поджелудочная железа) посредством регуляции экспрессии тканеспецифических генов в период эмбрионального развития и в течение жизни. Мутации в этих генах часто приводят к дисфункции бета-клеток поджелудочной железы и развитию дефектов печени и/или почек. Цель исследования изучить полиморфизм генов транскрипционных *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* у лиц с гиперхолестеринемией с использованием технологии таргетного секвенирования нового поколения.

Методы. Выполнено таргетное секвенирование на платформе Illumina MiSeq NGS System (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) экзонов и прилегающих сайтов сплайсинга генов *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* для 27 неродственных пациентов с гиперхолестеринемией (ОХС > 7,6 мг/дл).

Результаты. При молекулярно-генетическом анализе определены rs1169289, rs1169288, rs1169293, rs56348580, rs397707647, rs55834942, rs1169304, rs1169305 в гене *HNF1A*. По данным литературы миссенс вариант rs1169288 может являться фактором риска изменения уровня ХС-ЛВП. В гене *HNF1B* определены распространенные «вероятно доброкачественные» варианты в интронах и 3'UTR: rs2688, rs2689, rs1800929, rs3110641, rs1016990, rs3744763, rs17847528. Для гена *HNF4A* выявлены rs6130615, rs3834658, rs3212211, rs73909510 варианты в 3'UTR.

Заключение. Выявлены однонуклеотидные полиморфные варианты в генах *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B* для дальнейшего анализа ассоциации с метаболическими параметрами углеводного и липидного обмена у пациентов с гиперхолестеринемией. Работа выполнена в рамках темы государственного задания АААА-А19-119100990053-4.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С И БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

**Григорьева И.Н.¹, Ефимова О.В.^{1,2}, Суворова Т.С.³, Тов Н.Л.³,
Непомнящих Д.Л.³, Романова Т.И.¹**

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

² *ГБУЗ НСО Городская инфекционная клиническая больница № 1,
Новосибирск, Россия*

³ *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет
МЗ РФ, Новосибирск, Россия*

Цель. Определить уровни гликемии и частоту глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ) с сопутствующим ожирением и без.

Материалы и методы. В ходе наблюдательного кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» за период 2014–2019 гг. было обследовано 44 больных ОП (средний возраст $51,1 \pm 1,6$ лет), 97 больных ХП ($54,5 \pm 1,2$ лет) и 45 больных РПЖ ($58,5 \pm 1,1$ лет). У всех больных проведено исследование глюкозы сыворотки крови и выполнен пересчет в ГПН по стандартной формуле (EASD, 2005). Ожирение определяли согласно классификации ожирения по индексу массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (ВОЗ, 1997).

Результаты. При ХП средний ИМТ ($26,3 \pm 0,5$ кг/м²) был выше, чем при ОП ($24,2 \pm 0,7$ кг/м², $p = 0,049$), при РПЖ – не было различий ($26,2 \pm 0,7$ кг/м², $p > 0,05$). У больных ОП определены наиболее высокие стандартизованные по возрасту показатели ГПН ($6,7 \pm 0,2$ ммоль/л), чем у больных ХП ($6,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,041$), у больных РПЖ ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) – нет ($p > 0,05$ в обоих случаях). Частоты ожирения практически не различались при ОП, ХП, РПЖ: 13,6, 24,7, 20 % соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Частоты ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л значительно не различались в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего ожирения при ОП (44,7 и 66,7 %, $p > 0,05$), ХП (31,5 и 50,0 %, $p > 0,05$), РПЖ (36,1 и 22,2 %, $p > 0,05$).

Заключение. Средние уровни ГПН определены выше при ОП, чем при ХП, тогда как средний ИМТ, наоборот, был больше у больных ХП, чем у больных ОП. Однако частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась в зависимости от наличия ожирения у больных ОП, ХП, РПЖ.

НОВЫЙ ВАРИАНТ ДЕЛЕЦИИ В ГЕНЕ *GSK* У ПАЦИЕНТА С ДИАБЕТОМ MODY ТИПА 2

Иванощук Д.Е.^{1,2}, Овсянникова А.К.^{1,2}, Валеев Э.С.², Михайлова С.В.²,
Рымар О.Д.¹, Шахтштейндер Е.В.^{1,2}

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

Введение. Ген *GSK* кодирует белок гексокиназу 4, которая участвует в первом шаге метаболизма глюкозы. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием сахарного диабета взрослого типа у молодых подтипа 2 (MODY2) – одной из самых распространенных форм MODY в европейской популяции. MODY2 наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется в течение всей жизни мягкой гипергликемией натощак. За исключением беременности, пациенты с этой формой сахарного диабета не требуют фармакологического лечения. Симптомы могут отсутствовать в раннем возрасте и проявляться гипергликемией натощак выше 6,7 ммоль/л в среднем. Идентификация казуативного варианта в гене *GSK* молекулярно-генетическими методами необходима для верификации диагноза. Целью данного исследования был анализ 14 MODY-ассоциированных генов (*HNF4A*, *GSK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11* и *APPL1*) у пробанда с клинической картиной MODY2 для выявления патогенного варианта и верификации диагноза.

Материалы и методы. Пробанд женского пола, 36 лет (уровень глюкозы натощак 7.8 ммоль/л); учитывая наличие семейной истории сахарного диабета в нескольких поколениях, сохраненный уровень С-пептида, отсутствие островковых антител, нормальный индекс массы тела и возможность компенсации углеводных нарушений посредством диеты, было предположено наличие MODY-диабета. Таргетное секвенирование экзонов и прилегающих сайтов сплайсинга 14 MODY-ассоциированных генов (*HNF4A*, *GSK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11* и *APPL1*) было проведено у пробанда и доступных членов его семьи – сестры пробанда (с клиникой MODY2), сына (4 года, нормогликемия) и племянника пробанда (2 года, нормогликемия), с последующей верификацией выявленного варианта методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. У пробанда, ее сына и родной сестры была выявлена новая делеция 4 нуклеотидов экзона 5 в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания p.A173Qfs*30 в гене *GSK*.

Обнаруженный вариант сегрегировал с патологическим фенотипом у пробанда и ее сестры. Ввиду малого возраста сына пробанда и более поздней манифестации этой формы сахарного диабета у мужчин, ему рекомендован активный контроль показателей углеводного обмена.

Заключение. Обнаружен новый вариант р.А173Qfs*30 в гене *GCK*, вероятно, приводящий к ауtosомно-доминантной форме MODY2.

РЕДКИЙ ВАРИАНТ G319S ГЕНА *HNF1A* ПРИ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА С РАННИМ НАЧАЛОМ

Ивановшук Д.Е.^{1,2}, Друк И.В.³, Овсянникова А.К.¹, Баранова А.А.³,
Михайлова С.В.², Рымар О.Д.¹, Шахтшнейдер Е.В.^{1,2}

¹ НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

³ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Омск, Россия

Введение. Диабет взрослого типа у молодых (или MODY) – редкая, моногенная форма сахарного диабета с ауtosомно-доминантным типом наследования. MODY возникает в молодом возрасте и характеризуется дисфункцией β-клеток поджелудочной железы, при этом отсутствием потребности в инсулине и отсутствием антител к глутаматдекарбоксилазе. Известно 14 генов (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8* и *APPL1*), варианты которых обуславливают развитие 14-ти подтипов MODY. Верифицировать это заболевание у пациента возможно только при проведении молекулярно-генетического анализа, так как его фенотипические проявления схожи с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Одним из самых распространенных подтипов MODY является 3 тип, ассоциированный с мутациями в гене *HNF1A*. Белок, кодируемый этим геном – транскрипционный фактор, который играет важную роль в формировании и дифференцировке различных органов и тканей (печень, почки, поджелудочная железа) посредством регуляции экспрессии тканеспецифических генов в период эмбрионального развития и в течение жизни. В данном исследовании рассмотрен клинический случай сахарного диабета у пробанда 26 лет с дебютом в подростковом возрасте, отягощенным семейным анамнезом (мать и бабушка пробанда) и нетипичной клинической картиной течения сахарного диабета.

Материалы и методы. Пробанду и матери пробанда было выполнено таргетное секвенирование на платформе Illumina MiSeq NGS System (Illumina Inc., San Diego, CA, USA). Таргетная панель включала кодирующие участки и прилегающие сайты-сплайсинга MODY-ассоциированных генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *KCNJ11*, *ABCC8*, и *APPL1*.

Результаты. У пробанда и матери пробанда был обнаружен ранее описанный гетерозиготный вариант rs137853240 (G319S), локализованный в 319 кодоне гена *HNF1A*. Данная замена ассоциирована с ранним началом сахарного диабета типа 2 в популяции коренного населения Канады (популяция Оджи-Кри). Однако данные о частоте ее распространения в других этнических группах на момент проведения исследования отсутствовали.

Заключение. Нами был идентифицирован гетерозиготный вариант G319S в гене *HNF1A* у пробанда и ее матери с гипергликемией. Отсутствие данных о частоте распространения выявленной замены в других этнических группах и высокая ее частота среди пациентов с диабетом в популяции Оджи-Кри может свидетельствовать об эффекте основателя.

SCANBIOUS – АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОСНОВАМ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ильгисонис Е.В., Лисица А.В., Пономаренко Е.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Введение / Цель. Скорость накопления научных публикаций на сегодняшний день настолько высока, что для получения актуального среза знаний также необходимо использовать специальные инструменты. Анализ текста стал широко распространенным подходом для идентификации и извлечения информации из неструктурированного текста. Биомедицинский анализ текста связан с извлечением информации, касающейся биологических объектов, таких как гены и белки, фенотипы, метаболические пути из научной литературы, электронных карт пациентов и патентов. Основной массив публикаций в области молекулярной биологии и медицины доступен в библиотеке PubMed.

В данной работе в качестве объекта исследования было выбрано ожирение. Несмотря на то, что с каждым годом это заболевание получает все большее распространение и привлекает все больше внимания исследователей, молекулярные основы его развития остаются

неясными. Было решено провести мета-анализ всех накопленных в библиотеке PubMed публикаций, посвященных ожирению, и выявить ключевые гены, белки, метаболиты и химические соединения, ассоциированные с развитием данной патологии.

Материал и методы. Анализ проводился с использованием инструмента www.scanbious.ru. Всего было проанализировано 342896 публикаций, из них 291718 были проиндексированы терминами MeSH. Для установления взаимосвязей между белками использовали словарь названий белков, полученных на основании ресурса www.nextprot.org, перечень метаболитов был получен из базы данных <https://www.hmdb.ca/>. Визуализация полученных взаимосвязей в виде семантических сетей осуществлялась также с использованием инструмента www.scanbious.ru.

Результаты. В результате автоматического анализа текстов публикаций суммарно было выявлено более 100 объектов (генов, белков, метаболитов и химических соединений), участвующих в развитии ожирения. Для всех объектов была получена семантическая сеть, отражающая взаимосвязи с другими объектами, а также перечень публикаций.

Заключение. Автоматический анализ текстов публикаций, посвященных ожирению позволил выявить объекты, потенциально имеющие отношение к молекулярным процессам развития ожирения. Интерпретация полученных данных показала, что часть объектов используется в клинической практике для диагностики и терапии. Остальные объекты могут быть перспективными объектами для молекулярного профилирования.

ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

**Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Облаухова В.И.,
Волкова М.В., Рагино Ю.И.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Введение. Абдоминальное ожирение (АО) является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ожирения увеличивается во всех возрастных группах, в том числе в молодой популяции.

Цель. Исследование уровня маркеров воспаления у лиц с абдоминальным ожирением и наличием ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по ГЗ № АААА-А17-117112850280-2, гранта Президента РФ № НШ-2595.2020.7. В исследование было включено 60 человек с АО. Основную группу составили 16 человека с диагнозом «Определенная ИБС», контрольную 44 человека без ИБС. Всем рассчитывали индекс висцерального ожирения, увеличение которого в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска по формуле: Мужчины: ИВО = $OT / (39,68 + (1,88 \times ИМТ)) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$; Женщины: ИВО = $OT / (36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$. В сыворотке крови определяли уровни вЧс-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 1-бета (ИЛ-1-бета), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2. Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0.

Результаты. Количество пациентов с ИВО выше рекомендованных значений в группе с ИБС составило 22,7 %, без ИБС – 30,8 %. Выявлены изменения концентрации ИЛ-2 и СРБ у молодых людей с ИБС и без ИБС на фоне АО. Так, уровень ИЛ-2 был в 1,4 ($p = 0,035$) раза выше в группе с ИБС и составил 2,72 [1,68; 3,44] пг/мл. Уровень СРБ был выше в группе с ИБС, в сравнении с группой без ИБС и составил $2,54 \pm 0,33$ мг/л; $1,67 \pm 0,32$ мг/л соответственно ($p = 0,05$). Другие биомаркеры не показали ассоциации с наличием ИБС и АО в этом исследовании.

Заключение. Представленные нами данные позволили выявить воспалительные биомаркеры, ассоциированные с ИБС и абдоминальным ожирением в разной степени.

ОТРАЖАЕТ ЛИ ПРОТЕОМНОЕ «ЗЕРКАЛО» КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ?

**Киселева О.И.¹, Арзуманян В.А.¹, Ильгисонис Е.В.¹, Згода В.Г.¹,
Поверенная Е.В.¹, Шарафетдинов Х.Х.^{2,3,4}, Плотникова О.А.²,
Тутельян В.А.^{2,4}, Арчаков А.И.¹, Пономаренко Е.А.¹**

¹ *ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия*

² *ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия*

³ *ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия*

⁴ *ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия*

Введение. Ожирение, представляющее серьезный риск для здоровья и требующее немедленных действий по профилактике и борь-

бе с этим заболеванием, с парадоксальной частотой игнорируется как пациентами, так и клиницистами, при этом болезнь принимает глобальные масштабы. Мультифакторность, высокая коморбидность и динамическая природа ожирения затрудняют понимание его молекулярных основ. Технический прогресс в изучении протеома, финального уровня передачи биологической информации, создал фундамент для разработки персонализированных стратегий лечения различных заболеваний, в том числе и ожирения. Мы задались целью проанализировать корреляцию между картиной, представляемой протеомным «молекулярным зеркалом», и результатами общего и клинического анализа плазмы крови.

Материал и методы. 104 пациента, представленные 5 группами (с нормальной и избыточной массой тела, а также с ожирением I–III степеней), были клинически и антропометрически охарактеризованы. Протеомное профилирование деплетированной и трипсинолизированной плазмы крови было выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Ultimate 3000 (Dionex, США), сопряженном с масс-спектрометром Orbitrap Q Exactive (Thermo Scientific, США). Для интерпретации результатов, учитывающей особенности стадий пробоподготовки и масс-спектрометрического измерения, применяли платформу SearchGUI. Функциональная аннотация протеомного профиля выполнялась с помощью системы онтологии генов Gene Ontology.

Результаты. В 104 образцах плазмы крови пациентов суммарно было обнаружено 148 уникальных белков (80 из которых выявлены во всех исследованных образцах) и проанализирована их связь с различными патологическими процессами. Кластерный и корреляционный анализ выявил слабую взаимосвязь между результатами протеомных и классических клинических тестов. Полуколичественный анализ выявил различия в содержании липокалиновых белков, белков липидного гомеостаза и иммунного ответа.

Заключение. Отсутствие надежной корреляции между результатами клинических тестов и протеомного профилирования пациентов с нормальным и повышенным индексом массы тела подчеркивает сложность молекулярной диагностики ожирения и высокую степень его интерференции с другими болезнями. Не пренебрегая накопленным массивом эпидемиологических работ, мы полагаем, что именно мониторинг множества мультиомных параметров позволит на молекулярном уровне обозначить границы нормы, ожирения и «метаболически здорового» ожирения.

XCMS-ONLINE ДЛЯ МЕТАБОЛОМИКИ ОЖИРЕНИЯ: ИЗУЧЕНИЕ ПРЯМОГО МС-СПЕКТРА

Козлова А.¹, Трифонова О.П.¹, Лохов П.Г.¹, Лисица А.В.¹,
Шарафетдинов Х.Х.^{2,3,4}, Плотникова О.А.²,
Ильгисонис Е.В.¹, Пономаренко Е.А.¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия

² ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Исследование применимости веб-сервиса XCMS-online для интерпретации прямых наборов данных масс-спектрометрии.

Материал и методы. Была исследована когорта из 100 пациентов (в возрасте 25–50 лет), включая плазму крови 25 субъектов с нормальным весом и 22 пациентов с тяжелым ожирением. Образцы были оцифрованы с использованием масс-спектрометрии с прямой инфузией (прямая МС) на qTOF Maxis Impact (Bruker Daltonics).

Результаты. На выборку было зарегистрировано более 10 тысяч пиков. Данные были загружены в XCMS-онлайн ресурс для аналитики метаболома. Несмотря на то, что пакет XC-MS изначально разрабатывался для различных типов хроматографического разделения (хС означает «любой тип хроматографии»), применение этого веб-ресурса с данными прямой МС вполне возможно, особенно в сочетании с пост-обработкой сообщаемых метаболитов, с использованием графа интеллектуального анализа текста.

Вывод. Результаты раскрывают технические проблемы и перспективы применения XCMS-online в области прямой масс-спектрометрической метаболомики.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ДИЭЛЕКТРОФЕРЕЗА ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Кручинина М.В.¹, Громов А.А.¹, Баум В.А.¹, Генералов В.М.²

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФБУН Государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
пос. Кольцово, Новосибирская область

Введение. Своевременное выявление и коррекция микроциркуляторных нарушений в настоящее время признается в качестве значительного компонента современной диагностической и лечебной тактики в отношении больных с СД 2 типа.

Цель. Изучить возможность стратификации риска развития нарушений реологии у пациентов с СД 2 типа, основанную на измерении электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза.

Материал и методы. Обследовано 62 человека в возрасте ($58,7 \pm 1,6$ лет) с СД 2 типа, 38 лиц, сопоставимые по полу и возрасту в качестве группы сравнения. Изучение параметров эритроцитов проведено методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток.

Результаты. В группе с высоким риском развития микроциркуляторных нарушений ($n = 15$) средний диаметр эритроцита, амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, степень деформации на $0,5 \times 10^6$ Гц оказались достоверно ниже, а обобщенные показатели вязкости и жесткости, величина дипольного момента, электропроводность клеток – выше, чем у пациентов со средним риском ($n = 47$) ($p < 0,0001-0,05$). Данные показатели легли в основу диагностической модели, позволяющей различать пациентов с СД 2 типа с различным риском развития нарушений реологии с чувствительностью (97,8 %), специфичностью (86,7 %).

Закключение. Предложенный способ выявления риска развития нарушений микроциркуляции при СД 2 типа перспективен для диагностики осложнений заболевания, оценки эффективности проведенной терапии.

РИСК ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРЕДПЛЕЧЬЯ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ ДИАБЕТА В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

Мазуренко Е.С.^{1,2}, Малютин С.К.¹, Щербакова Л.В.¹, Рымар О.Д.¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить частоту остеопоротических переломов (ОП) дистального отдела предплечья (ДОП) и их факторов риска у лиц старше 50 лет с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и без диабета.

Материалы и методы. В рамках международного проекта НАРИЕЕ (Новосибирск), в 2015–2017 гг. обследована популяционная выборка мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет ($n = 3898$). В настоящий анализ включена случайная подвыборка лиц, положительно ответивших в анкете на вопрос об ОП ДОП и подписавших информированное согласие на проведение исследования. Исключались лица, у которых ОП ДОП случился более чем 3 года назад; те, кому не были определены значения гликемии натощак и женщины в репродуктивном периоде. Всего в анализ было включено 3393 человека, из них 718 лиц с СД2 (21,2 %). Проведен сбор информации о переломах за последние 3 года, регистрация социально-демографических данных; и факторах риска ОП, исследование биохимических показателей крови. Выполнен анализ ассоциаций СД2 и комплекса факторов риска с вероятностью перелома предплечья. СД определяли по уровню глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999) и / или истории лечения СД. Статистический анализ проводили с помощью пакета SPSS (v.13.0).

Результаты. Среди 3393 лиц было 1388 мужчин и 2005 женщин. Частота ОП ДОП за последние 3 года не отличалась у лиц с СД2 по сравнению с обследованными без СД, и составила 2,4 и 2,8 % соответственно ($p = 0,557$). У мужчин с ОП были более высокие значения общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности, у женщин – более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с лицами без ОП. По результатам мультивариантного регрессионного анализа риск переломов ДОП у женщин, положительно ассоциирован с курением в прошлом, уровнем ОХС более 200 мг/дл и обратно ассоциирован с увеличением ИМТ. У мужчин риск ОП ДОП повышается при увеличении уровня ОХС. Как у женщин, так и у мужчин старше 50 лет не получено ассоциаций СД2 с переломами ДОП за последние три года.

Выводы. Выявлена высокая частота переломов ДОП, произошедших за последние 3 года, – 3,9 % и связь факторов риска, таких как курение, гиперхолестеринемия с ОП ДОП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения профилактических мер ОП ДОП, как у лиц с СД2, так и без него.

Источник финансирования: РНФ (20-15-00371); ГЗ (AAAA-A17-117112850280-2).

АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Мельникова Е.С., Иванова А.А., Рымар О.Д., Максимов В.Н.

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Введение. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является социально значимым заболеванием, развивается медленно, часто протекает незаметно на протяжении многих лет, приводит к серьезным осложнениям. Остается нерешенной проблема оценки совокупного риска развития заболевания на основе учета комплекса факторов. Использование шкал риска развития СД2 без генетических маркеров не позволяет улучшить прогнозирование риска развития этого заболевания. Поэтому остается актуальным поиск новых, проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития СД2.

Цель. Изучить возможность использования в популяции г. Новосибирска в качестве маркеров прогноза развития СД2 полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *SLC30A8* и rs10811661.

Материал и методы. На основе проспективного обследования репрезентативной популяционной выборки жителей Новосибирска сформированы две группы по принципу «случай – контроль» (случай – лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД2 и контроль – лица, у которых за 10 летний период не развились нарушения углеводного обмена). Группа СД2 ($n = 443$, средний возраст $56,2 \pm 6,7$ лет, мужчины – 29,6 %, женщины – 70,4 %), группа контроля ($n = 532$, средний возраст $56,1 \pm 7,1$ лет, мужчины – 32,7 %, женщины – 67,3 %) сформированы из банка ДНК международного исследования HAPIEE. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета SPSS 16.0.

Результаты. Наблюдаемые частоты генотипов в контрольной группе rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs5219 гена *KCNJ11* и rs10811661 соответствуют ожидаемым, согласно равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 < 3,84$). Выявлены статистически значимые различия между группой СД2 и контрольной группой по частотам генотипов rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8*. Генотипы ТТ и ТС rs7903146 гена *TCF7L2* являются генотипами риска СД2 (ОШ = 3,9, 95 % ДИ 2,3–6,6, $p < 0,001$; ОШ = 1,9, 95% ДИ 1,4–2,4, $p = < 0,001$ соответственно). Генотип СС rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (ОШ = 0,4, 95 % ДИ 0,3–0,5, $p < 0,001$). Генотип ТТ rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с повышенным риском развития СД2 у женщин всех возрастных групп (ОШ = 1,5, 95 % ДИ 1,1–2,1, $p = 0,008$). Генотип СС rs13266634 гена *SLC30A8* является условно протективным в отношении СД2 (ОШ = 0,5, 95 % ДИ 0,3–0,9, $p = 0,026$). Не обнаружено значимого влияния rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1*, rs6773957 гена *ADIPOQ*, rs5219 гена *KCNJ11* и rs10811661 на риск развития СД2.

Заключение. Однонуклеотидные полиморфизмы rs7903146 гена *TCF7L2* и rs13266634 гена *SLC30A8* могут рассматриваться в качестве кандидатов на внесение в генетический рискометр сахарного диабета 2-го типа.

ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В.

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Томск, Россия

Введение. Известно, что сахарный диабет ассоциирован с провоспалительным иммунным статусом и сопровождается повышением уровня циркулирующих маркеров воспаления, при этом имеются данные о том, что уровень цитокинов при сахарном диабете остается высоким даже после коррекции ожирения. Это указывает на важную, однако не единственную роль избыточной жировой ткани в воспале-

нии при сахарном диабете: так, гипергликемия сама по себе способна индуцировать экспрессию провоспалительных молекул β -клетками и приводить к активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Достаточно данных, подтверждающих вклад системного воспаления низкой интенсивности в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса, в том числе у лиц с нарушением углеводного обмена, в связи с чем инсулинорезистентность, гипергликемия, атеросклероз и хроническое воспаление могут рассматриваться как звенья одного патогенетического процесса. Показана роль хронического низкоинтенсивного воспаления в развитии анемического синдрома: цитокины смещают гематопозз в сторону образования миелоидных клеток, а не эритропоэза, фактор некроза опухолей α (ФНО- α) ингибирует пролиферацию эритроидного предшественника, а также активирует макрофаги для эритрофагоцитоза, что приводит к сокращению жизни эритроцитов, интерлейкин 6 (IL-6) через гепсидин ингибирует высвобождение вторичного железа из макрофагов, вызывая гипоферремию. В настоящее время достаточно актуальным представляется вопрос состояния обмена железа у лиц с нарушениями углеводного обмена, при этом довольно мало работ посвящено исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, в том числе параметрами обмена липидов, показателями воспалительного статуса и состоянием феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов в сравнительном аспекте.

Материал и методы. Исследование являлось обсервационным, одноцентровым одномоментным, контролируемым. В исследование вошли 157 человек: 48 человек с сахарным диабетом 1, составившие основную группу 1; 81 пациент с сахарным диабетом 2 типа, составившие основную группу 2; 11 пациентов с ожирением, но без НУО были включены в группу сравнения; 17 здоровых добровольцев с нормальным ИМТ и без патологии углеводного обмена – составили группу контроля. У всех включенных в исследование пациентов проводились сбор анамнестических данных, оценка антропометрических данных, а также забор венозной крови утром натощак из локтевой вены. В полученных образцах крови исследовались гликированный гемоглобин, уровень креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, оценивались основные гематологические показатели (количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита) и биохимические показатели обмена железа – концентрация сывороточного железа, трансферрина и ферритина. Также среди всех включенных в исследование пациентов проводилась оценка маркеров

воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), и показателей липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, ЛПОНП-холестерин, триглицериды).

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа имело место повышение содержания в крови воспалительных маркеров – ФНО- α , СОЭ и СРБ – относительно пациентов с ожирением и лиц группы контроля. Наибольшая концентрация ФНО- α отмечалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (15,28 [12,41–24,41] пг/мл), а СРБ (7,00 [3,00–11,85] нг/мл) и СОЭ (18,00 [9,00–27,00] мм/час) – у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Были выявлены значимые различия в содержании ферритина – данный параметр был достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (96,52 [42,93–189,70]), чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($p = 0,013$), а также достоверно выше у лиц с ожирением (97,60 [21,70–445,60]), чем при 1 типе диабета ($p = 0,013$). Между остальными параметрами обмена железа в указанных группах значимых различий выявлено не было.

Среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа частота дислипидемии составила 83,3 %, а в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа – 95,1 %. У пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена дислипидемия была выявлена в 63,6 % случаев. В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладал наиболее атерогенный тип дислипидемии, в то время как у пациентов с ожирением различий в частоте встречаемости дислипидемии типа IIa и типа IIb выявлено не было, а у пациентов с сахарным диабетом 1 типа чаще встречался менее атерогенный фенотип дислипидемии ($\chi^2 = 34,051$; $p < 0,0001$).

Среди пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией ($n = 117$) был проведен сравнительный анализ между маркерами неспецифического воспаления и параметрами феррокинетики в зависимости от типа дислипидемии. В структуре обследованных лиц с сахарным диабетом (вне зависимости от его типа) дислипидемия IIb в сравнении с менее атерогенной IIa дислипидемией характеризовалась более высокими значениями СРБ (6,9 [3,00–12,35] и 3,00 [1,80–8,70] нг/мл соответственно), СОЭ (20,00 [10,00–30,00] и 15,00 [5,00–24,50] мм/час соответственно) и ферритина (114,80 [48,90–196,45] и 50,90 [19,58–114,10] нг/мл соответственно) ($p < 0,05$). При этом содержание в крови ФНО- α и концентрация гепсидина, обычно повышенные в условиях воспаления, было выше у пациентов с дислипидемией IIa типа. В общей выборке пациентов с сахарным диабетом и 1, и 2 типа был проведен частотный анализ, который показал, что анемия хронических заболеваний при сахарном диабете в сравнении с сидеропени-

ческой анемией чаще сопровождалась дислипидемией IIb ($\chi^2 = 2,743$; $p = 0,098$) и характеризовалась более высоким содержанием атерогенных фракций холестерина.

Заключение. Для лиц с сахарным диабетом 2 типа и более атерогенным профилем дислипидемии (IIb тип) характерен фенотип локальной воспалительной мезенхимальной реакции печени с повышением сывороточной концентрации острофазных белков, имеющих преимущественно печеночное происхождение (СРБ, ферритин), а для лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа и имеющих менее атерогенный липидный профиль (IIa тип), – фенотип аутоиммунного, генетически детерминированного воспалительного ответа. Развивающаяся на фоне сахарного диабета анемия хронических заболеваний ассоциирована с более атерогенным липидным профилем, в сравнении с сидеропенической анемией.

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ И АНЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА

Мусина Н.Н., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В.

*ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Томск, Россия*

Введение. Известно, что метаболические нарушения при сахарном диабете оказывают регулирующее влияние на феррокинетику, в связи с чем сахарный диабет часто сопровождается различными нарушениями обмена железа – анемией или вторичной перегрузкой железом. При высокой частоте развития анемии у пациентов с нарушениями углеводного обмена этиология и патогенез ее различны. Главной проблемой является своевременная и точная дифференциальная диагностика между анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией, в связи с чем необходимо установление надежных лабораторных маркеров анемии хронических заболеваний, а также понимание того, какие метаболические нарушения могут приводить к возникновению и утяжелять течение данной анемии. В последние годы особое внимание уделяется роли гепсидина в регуляции метаболизма железа, содержание которого у пациентов с сахарным диабетом может снижаться, сопровождаясь синдромом перегрузки железом, или повышаться и приводить к развитию анемии хронических заболеваний. Таким образом, изучение структуры пато-

логии обмена железа при диабете, уточнение особенностей патогенеза анемии хронических заболеваний, развившейся и протекающей на фоне сахарного диабета, а также совершенствование методов диагностики нарушений феррокинетики у лиц с патологией углеводного обмена представляется актуальной задачей.

Материал и методы. Исследование являлось обсервационным, одноцентровым одномоментным. В исследование были включены 76 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Всем пациентам проводились: оценка антропометрических данных; исследование гликированного гемоглобина; исследование уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Также оценивались количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита и биохимические показатели обмена железа – концентрации сывороточного железа и ферритина; проводилась оценка концентрации гепсидина и неспецифических маркеров воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. Из 76 включенных в исследование пациентов 20 человек (26,3 %) страдали сахарным диабетом 1 типа и 56 (73,3 %) – сахарным диабетом 2 типа. Параметры феррокинетики значимо не различались у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, при этом в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1 типа были значимо выше уровни таких воспалительных маркеров, как СРБ ($10,89 \pm 2,46$ и $4,64 \pm 1,53$ нг/мл соответственно, $p = 0,034$) и лейкоцитов крови ($7,67 \pm 0,27$ и $6,57 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,020$).

Как в общей выборке пациентов с нарушениями углеводного обмена, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре анемического синдрома преобладала анемия хронических заболеваний.

После разделения общей выборки пациентов на группы по виду анемического синдрома – отсутствие анемии, анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия – был проведен сравнительный анализ средних значений маркеров воспаления и уровня гепсидина в данных группах. Было установлено, что у пациентов с анемией хронических заболеваний уровень гепсидина достоверно выше, чем у пациентов без анемического синдрома ($8324,59 \pm 959,78$ и $6151,52 \pm 723,99$ пг/мл соответственно, $p = 0,033$). Достоверных различий в уровне СРБ между группами в зависимости от наличия и вида анемического синдрома получено не было, но наблюдались более высокие значения данного маркера воспаления у пациентов с анемией хронических заболеваний в сравнении как с пациентами без

анемии ($p = 0,058$), так и с пациентами с железодефицитной анемией ($p = 0,066$). Кроме того, в группе анемии хронических заболеваний были достоверно выше значения СОЭ в сравнении с пациентами без анемического синдрома ($27,25 \pm 3,12$ и $13,56 \pm 1,49$ мм/час соответственно, $p < 0,0001$). СОЭ в группах анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии также различались и была выше в первом случае, но достоверность различий не была достигнута ($p = 0,074$).

Парный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляции СОЭ с микроальбуминурией ($r = 0,515$; $p < 0,0001$), уровнем креатинина ($r = 0,467$; $p < 0,0001$) и отрицательной – с СКФ ($r = -0,436$; $p < 0,0001$) и железом сыворотки ($r = -0,276$; $p = 0,017$).

Был проведен ROC-анализ, по результатам которого наибольшую информативность в диагностике анемии хронических заболеваний в общей выборке пациентов (независимо от типа сахарного диабета) показали: ферритин – чувствительность 78 %, специфичность 52 % при диагностическом пороге 75,5 нг/мл (площадь под кривой 0,695; $p = 0,006$); СОЭ – чувствительность 67 %, специфичность 64 % при диагностическом пороге 15,5 мм/ч (площадь под кривой 0,750; $p = 0,040$) и СРБ – чувствительность 67 %, специфичность 64 % при диагностическом пороге 5,2 нг/мл (площадь под кривой 0,646; $p < 0,0001$). В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа по результатам ROC-анализа наибольшей информативностью в диагностике анемии хронических заболеваний обладали те же показатели: ферритин – чувствительность 71 %, специфичность 62 % при диагностическом пороге 99,7 нг/мл (площадь под кривой 0,700; $p = 0,0017$); СОЭ – чувствительность 67 %, специфичность 59 % при диагностическом пороге 17,5 мм/ч (площадь под кривой 0,731; $p = 0,006$) и СРБ – чувствительность 71 %, специфичность 55 % при диагностическом пороге 5,6 нг/мл (площадь под кривой 0,644; $p = 0,085$), а также гепсидин, но без статистической достоверности – чувствительность 71 %, специфичность 52 % при диагностическом пороге 6545,5 пг/мл (площадь под кривой 0,631; $p = 0,082$). В группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа эти воспалительные маркеры при достаточно высокой информативности не имели статистической достоверности.

Заключение. Таким образом, исследованные маркеры воспаления – СОЭ и СРБ, а также гепсидин в совокупности с классическим диагностическим параметром – ферритином продемонстрировали высокую ценность в диагностике анемии хронических заболеваний и могут быть внесены в модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом.

РИСК ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Мустафина С.В.¹, Рымар О.Д.¹, Симонова Г.И.,
Bobak M.², Малютин С.К.¹

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

² *University College London, London, United Kingdom*

Цель. Оценить риск общей смертности в г. Новосибирске по данным проспективного исследования.

Материалы и методы. Исследование проводилось на репрезентативной выборке жителей 45–69 лет г. Новосибирска, обследованных в 2003–2006 гг. в рамках международного проекта НАРПЕЕ. В анализ фатальных случаев в когортах с МС и без него были включены 9281 обследованных из 9360. Показатели смертности оценивались в течение 13,6 лет (2003–2017 гг.) по данным популяционного регистра смертности, в основу которого положен мировой опыт ведения регистров. Статистическая обработка проведена с помощью пакета SPSS, v.11.0.

Результаты. За период 2003–2017 гг. при проспективном наблюдении исходной популяционной выборки 45–69 лет, зарегистрировано 1447 случаев смерти от всех причин, что составило 15,5 %, среди мужчин умерло 945 человек (22,2 %) и 502 (9,9 %) – среди женщин.

Частота смерти от всех причин у лиц с МС составила 16,6 % – 751 случаев (25,1 % у мужчин и 11,5 % у женщин) и была на 20–30 % выше, чем при отсутствии МС. Доля умерших мужчин при МС была выше, чем женщин и составила 25,1 и 11,5 % соответственно. Среднее время дожития у женщин – 8,9, у мужчин – 7,7 лет.

По данным возраст-стандартизованного Кокс регрессионного анализа риск смерти от всех причин у мужчин был значимо выше при наличии гипергликемии $\geq 7,0$ ммоль/л, АГ, гиперТГ и МС, у женщин – при гипергликемии $\geq 7,0$ ммоль/л, гипоХС-ЛВП и АГ. При мультивариантном Кокс регрессионном анализе выявлено, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска общей смерти играет повышенное АД $\geq 135/80$ мм рт. ст.: HR = 1,7 (1,4; 2,1) – у мужчин, HR = 2,2 (1,7; 2,8) – у женщин.

Заключение. В исследованной популяционной когорте частота смерти от всех причин за 14 лет наблюдения у лиц с МС на 25–30 % выше, чем без МС. Риск смерти от всех причин среди лиц с МС сопоставимы с рисками при наличии АГ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И MODY

Овсянникова А.К.^{1,2}, Шахтшнейдер Е.В.¹, Иванощук Д.Е.¹,
Зубарева Д.Ю.², Рымар О.Д.¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет, Новосибирск, Россия

Цель. Определить значимые факторы для проведения дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа (СД2) и MODY.

Материалы и методы. В данное исследование включены 128 пациентов с диагностированным сахарным диабетом (СД) в возрасте с 18 до 35 лет: у 63 верифицирован молекулярно-генетическим исследованием (МГИ) MODY, у 65 – СД2. МГИ выполнено с использованием технологии секвенирования следующего поколения и прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 20. Для оценки зависимости клинических и лабораторных параметров от типа СД использовалась бинарная логистическая регрессия.

Результаты. Группу пациентов с MODY (1 группа) составили 36 лиц с GCK-MODY, 16 – с HNF1A-MODY, 11 – с редкими типами MODY, группу с СД2 (2 группа) – 65 человек. Медиана возраста пациентов на момент осмотра была в 1 группе 24,0 [0,0; 35,0] лет, во 2 – 29,5 [17,7; 35,0] лет ($p = 0,280$). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности СД.

Были проанализированы клинические, в том числе наследственность, лабораторные показатели при диагностировании СД. Определены наиболее значимые признаки ($p < 0,001$), ассоциированные с типом СД, которые использовались при создании модели бинарной логистической регрессии. Качество модели получилось достаточно высоким, корректно сгруппированы 77 % наблюдений. Высоко достоверными были следующие факторы: наличие родственников с диагностированным СД в возрасте до 35 лет (ассоциировано с MODY), наличие родственников с СД и избыточным весом, избыточный вес у исследуемых пациентов (ассоциировано с СД2).

Выводы.

1. При проведении дифференциальной диагностики типа СД у лиц с дебютом заболевания до 35 лет необходимо учитывать наличие

отягощенного семейного анамнеза по нарушениям углеводного обмена и избыточного веса.

2. Наличие у пациентов молодого возраста избыточного веса ассоциировано с СД2.

ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ MODY В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Рымар О.Д.

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Цель. Определить частоту различных типов MODY в Сибирском Федеральном округе (СФО).

Материалы и методы. 197 пробандов в возрасте от 5 до 35 лет были направлены эндокринологами СФО с клиническим диагнозом «MODY» для подтверждения/исключения данной нозологии. 162 пациента из данной группы соответствовали критериям включения для проведения молекулярно-генетического исследования (МГИ), им выполнено высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с MODY 1–14, с дальнейшей верификацией патогенных мутаций по Сенгеру. После определения патогенных мутаций у пробандов была проведена диагностика гипергликемии у родственников первой и второй степени родства. При выявлении у них гипергликемии им было выполнено МГИ для верификации мутаций. Всего обследовано 96 родственников пробандов с MODY.

Результаты. У четверти (40 (24,7 %)) из 162 обследованных пробандов верифицированы мутации, ассоциированные с развитием различных типов MODY. Частота MODY в СФО среди лиц с фенотипическими проявлениями данного типа СД и началом заболевания до 35 лет составила 24,7 %. После верификации MODY у пробандов поиск аналогичных мутаций проведен 82 родственникам с гипергликемией и 14 – первой степени родства с нормогликемией (всего обследовано 96 родственников). У 27 из 40 (67,5 %) пробандов выявлены родственники с идентичными мутациями.

В СФО, как и в Российской Федерации, превалирует GCK-MODY – 67,5 % (27 пробандов), HNF1A-MODY определен у 27,5 % (11 пробандов), редкие типы – у 5,0 % (2 пробанда). Среди редких типов MODY верифицированы HNF1B-MODY (MODY5) – 1 (2,5 %) пробанд и ABCC8-MODY (MODY12) – 1 (2,5 %) пробанд.

Выводы.

1. Среди лиц с началом сахарного диабета до 35 лет и фенотипическими проявлениями MODY частота MODY в Сибирском Федеральном округе России составила 24,7 %.

2. Наиболее распространенными типами MODY у лиц с началом сахарного диабета до 35 лет в Сибирском Федеральном округе России являются GCK-MODY – 67,5 % и HNF1A-MODY – 27,5 %.

МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

**Полонская Я.В.¹, Каштанова Е.В.¹, Шрамко В.С.¹, Стахнева Е.М.¹,
Кургузов А.В.², Мурашов И.С.², Рагино Ю.И.¹**

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

² *ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени
академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, Россия*

Цель. Изучить влияние висцерального ожирения на маркеры кальцификации и эндотелиальной дисфункции у мужчин с ИБС.

Материалы и методы. В исследование были включены 56 мужчин с верифицированным коронарным атеросклерозом, средний возраст составил $60,2 \pm 7,4$ года. Всем пациентам определялся индекс висцерального ожирения (ИВО): $\text{ИВО} = \text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (ТГ/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$. Все пациенты были поделены на две группы: 1–19 мужчин с ИВО < 2; 2 группа – 37 мужчин с ИВО > 2. В сыворотке крови на анализаторе Multiscan (Финляндия) методом иммуноферментного анализа определяли остеопротегерин, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин, кальцитонин, s-Селектина, МСР-1, sVCAM. Статистическая обработка проводилась в программе SPSS 13.0.

Результаты. В группе пациентов с ИВО > 2 были выше в 1,4 раза уровни МСР-1 и остеокальцина, отмечена тенденция к повышению остеопротегерина в 1,2 раза. Уровни остеопонтин и s-Селектина в группе пациентов с повышенным ИВО были снижены в 1,5 и 1,2 раза соответственно. При анализе отдаленных результатов в течение 10 лет у 57 % пациентов с ИВО > 2 был выявлен инфаркт или инсульт; у пациентов с ИВО < 2 – у 29 %.

Заключение. Полученные нами данные указывают на влияние висцерального ожирения на уровни маркеров кальцификации и эн-

дотелиальной дисфункции. Высокий уровень ИВО указывает на повышение кардиоваскулярного риска.

Исследование выполнено в рамках бюджетной НИР по ГЗ № АААА-А17-117112850280-2; гранта РФФИ № 19-015-00055а, использовались материалы биобанка НИИТМП – филиал ИЦиГ СО РАН.

ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С СД2 ЗА 14-ЛЕТНИЙ НАБЛЮДАЕМЫЙ ПЕРИОД (2003–2017 ГГ.)

**Рымар О.Д., Щербакова Л. В., Щетинина А.О.,
Малютина С.К., Мустафина С.В.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Цель. Изучить связь ряда факторов ХНИЗ с риском сердечно-сосудистой смерти у женщин с СД2 за 14-летний период наблюдения.

Материалы и методы. Выполнено проспективное исследование по типу «случай-контроль» на выборке жителей, имеющих диагноз сахарного диабета 2 типа (СД2), проживающих в двух типичных районах г. Новосибирска. Период наблюдения с 2003–2005 гг. по 2017 г. Базовое обследование проведено в рамках проекта НАРПЕЕ. В группу «случай» вошла 71 женщина с СД2, средний возраст $63,7 \pm 5,1$ лет, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая (СС) смерть. Случаи смерти были идентифицированы путем сопоставления данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и электронной базы данных НАРПЕЕ. СС смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): I (0-99). Группа «контроль» – 161 женщина с СД2, средний возраст $58,4 \pm 6,5$ лет, участницы проекта НАРПЕЕ, которые были живы на 31 декабря 2017 г. Женщины, имевшие в анамнезе на момент базового обследования инфаркт миокарда и инсульт, были исключены. Для постановки диагноза СД2 использованы критерии ADA (2003, 2013 гг.): уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л однократно. Также в группу с СД2 вошли лица с уровнем ГПН $< 7,0$ ммоль/л, но указавшие, что имеют СД2 и получающие терапию.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS v.11. Были построены логистические регрессионные модели, стандартизованные по возрасту (зависимая переменная бинарная – фатальный/нефа-

тальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний). В модель были включены следующие факторы: ГПН $\geq 7,5$ vs $< 7,5$ ммоль/л, ИМТ ≥ 35 vs < 30 кг/м², наличие артериальной гипертензии (АГ) vs нет АГ, наблюдались с диабетом до скрининга vs лица с впервые выявленным СД2, физическая активность > 3 ч/нед. vs ≤ 3 ч/нед., курение в настоящее время vs некурящих, семейное положение, ЧСС > 75 vs < 75 в 1 мин, работают в настоящее время vs не работают. Описание данных представлено в виде отношения шансов и 95 % доверительного интервала.

Результаты. У женщин с СД2 шанс сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2,5 раза (1,149–5,257) при ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л; в 3,5 раза (1,438–8,662) при ИМТ ≥ 35 кг/м²; в 2,6 раза (1,310–5,335) при СД2, выявленном до скрининга; в 11 раз (1,915–63,880) у курящих в настоящее время; в 3,1 раза (1,156–8,497) – у неработающих женщин. Предсказательная способность модели составила 52,9 %.

Выводы. У женщин с СД2 значимыми факторами сердечно-сосудистой смерти (за 14-летний период наблюдения) являются ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²), курение в настоящее время, глюкоза плазмы натощак $\geq 7,5$ ммоль/л. Также риск фатальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний выше у неработающих и имеющих «стаж» СД2, по сравнению с работающими женщинами и у которых диабет выявлен впервые.

РИСК ФАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ЗА ПЕРИОД 2003–2017 ГГ.

**Рымар О.Д., Щербакова Л. В., Щетинина А.О.,
Малютина С.К., Мустафина С.В.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Цель. Изучить связь ряда факторов ХНИЗ с риском сердечно-сосудистой смерти у мужчин с СД2.

Материалы и методы. Выполнено проспективное исследование по типу «случай-контроль» на выборке мужчин, имеющих диагноз сахарного диабета 2 типа (СД2), проживающих в двух типичных районах г. Новосибирска. Период наблюдения был с 2003–2005 гг. по 2017 г. Базовое обследование проведено в рамках проекта НАРПЕЕ. В группу «случай» вошли 74 мужчины, средний возраст $60,4 \pm 5,8$ лет, с СД 2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосу-

дистая (СС) смерть. Случаи смерти были идентифицированы путем сопоставления данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и электронной базы данных НАРПЕЕ. (СС) смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): I (0-99). Группа «контроль» – 111 мужчин, средний возраст $57,3 \pm 6,9$ лет сформирована из числа участников НАРПЕЕ, с СД2, которые были живы на 31 декабря 2017 г. Мужчины, имевшие в анамнезе на момент обследования инфаркт миокарда и инсульт, были исключены. Для постановки диагноза СД2 использованы критерии ADA (2003, 2013 гг.): уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л однократно. Также в группу с СД2 вошли лица с уровнем ГПН $< 7,0$ ммоль/л, но указавшие, что имеют СД2 и получающие терапию.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS v.11. Были построены логистические регрессионные модели, стандартизованные по возрасту, где зависимая переменная бинарная: «случай» – фатальный исход от сердечно-сосудистых заболеваний vs «контроль» – лица, которые не имели фатальных событий на 31 декабря 2017 г. В одну из анализируемых моделей были включены следующие факторы: ГПН $\geq 7,5$ vs $< 7,5$ ммоль/л, наличие артериальной гипертензии (АГ) vs нет АГ, осведомленность о наличии СД2 vs впервые выявленный СД2 на скрининге в рамках проекта НАРПЕЕ, физическая активность ≥ 3 ч/нед. vs < 3 ч/нед., курение в настоящее время vs некурящих, семейное положение, ЧСС ≥ 75 vs < 75 ударов в 1 мин, работают в настоящее время vs не работают. ОТ < 95 и ≥ 95 см, употребление алкоголя (средняя доза за прием). Результаты представлены в виде отношения шансов и 95 % доверительного интервала.

Результаты: У мужчин с СД2 шанс сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2,5 раза (1,130–5,487) при ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л; в 3,2 раза (1,165–8,589) при наличии АГ; в 3,0 раза (1,077–8,097) при физической активности < 3 ч/нед; в 3,2 раза (1,483–6,845) при ЧСС ≥ 75 ударов в минуту; в 2,8 раза (1,242–6,384) у курящих в настоящее время; в 2,7 раза (1,221–5,871) у неработающих. Предсказательная способность модели составила 60,3 %.

Выводы. У мужчин с СД2 значимыми факторами сердечно-сосудистой смерти (за 14-летний период наблюдения) являются курение в настоящее время, глюкоза плазмы натощак $\geq 7,5$ ммоль/л, низкая физическая активность, учащенная ЧСС, артериальная гипертензия. Также риск фатальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний выше у неработающих мужчин, по сравнению с работающими.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКОМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И.

ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее положение по неблагоприятному влиянию на продолжительность жизни и смертность населения в Российской Федерации. Среди факторов риска (ФР) развития болезней системы кровообращения, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), выделяют конвенционные (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение) и неконвенционные (стресс, тревогу и депрессию, уровень дохода, семейное положение, конфликты в семье) ФР. Среди конвенционных ФР сахарный диабет является одним из самых мощных факторов риска развития ССЗ. У 50 % больных с сахарным диабетом (СД) 1 типа и у 80 % людей с СД 2 типа регистрируют тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Было показано, что структурные изменения ДНК независимо влияют на общую смертность от сердечно-сосудистых событий. Риск неблагоприятного исхода изменяется в зависимости от присутствия определенного аллеля или генотипа.

Материал и методы. Выполнен анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), для которых изучалась ассоциация шкал генетического риска (genetic risk scores – GRSSs) с ССЗ/ ИБС/ИМ с 2005 по 2020 г. Определены ОНП, наиболее часто ассоциированные с заболеваниями сердца, и, в частности, с ИБС.

Результаты: определено 1378 ОНП, которые были включены в GRSSs в различных исследованиях. Наблюдается тенденция к увеличению количества ОНП, включенных в GRSSs, с течением времени. Наиболее часто в GRSSs использовались 43 ОНП, часть из которых находится в генах, ассоциированных с ССЗ (*CDKN2B-AS1*), ИБС и ИМ (*PHACTR1*), генах, связанных с липидным обменом (*LPA*, *LPL*, *APOC1*), миогенезом (*VAMP5*), иммунным ответом (*IL6R*), ангиогенезом (*FLT1*). Представлены как варианты с невысокой частотой распространения (MAF = 0.02 (G) для rs10455872), так и широко распространенные (MAF > 0.3). Ряд авторов показали улучшение прогностической способности при добавлении GRS к существующим шкалам риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако некоторые авторы не подтвер-

дили (частично или полностью) ассоциацию между GRS и ССЗ. По данным исследований одна и та же GRS показывала ассоциацию с ССЗ в одной популяции и не была связана с заболеванием в другой. На данный момент опубликовано не так много исследований, связанных с разработкой этноспецифичных GRSs, большая часть исследований проводится на европеоидных когортах, которые могут оказаться не информативными для других популяций.

Заключение. Добавление GRSs к существующим шкалам риска сердечно-сосудистых заболеваний повышает их прогностическую способность. Отсутствие ассоциаций может объясняться необходимостью более тщательного анализа функциональности ОНП, включаемых в GRS. При разработке GRS важно учитывать этническое происхождение пациентов, входящих в исследование.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 17-06-01045.

**СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА,
ГЛЮТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СЫВОРОТКИ
КРОВИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С ГИПОТИРЕОЗОМ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ**

Серикбаева А.А.^{1,2}, Тауешева З.Б.^{1,2}, Щербакowa Л.В.², Рымар О.Д.²

¹ Некоммерческое акционерное общество Медицинский университет
Караганды, Караганда, Казахстан

² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

Цель. Изучить связь малонового диальдегида (МДА) и glutathione пероксидазы (ГПО) с показателями микроэлементов (МЭ) сыворотки крови у молодых женщин без нарушения функции щитовидной железы и с гипотиреозом, проживающих в Приаралье.

Материалы и методы. Обследование проводилось в Республике Казахстан по научно-технической программе: «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» в 2014–2016 гг. Диагноз субклинический гипотиреоз (СГ) устанавливали на основании повышения уровня ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св. Т₄ – в пределах референсных значений 10 – 23,2 пмоль/л; манифестный гипотиреоз (МГ): ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св. Т₄ ниже 10,0 пмоль/л. Носительство АТ-ТПО при значениях > 30 ЕД/мл. МДА и ГПО определены у 514 женщин репродуктивного возраста 18–49 лет, проживающих в

зонах Приаралья. Сформированы 4 группы: 1-я ($n = 295$), лица без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были менее 30 ЕД/м, обозначены как эутиреоз (-) АТ-ТПО; 2-я ($n = 55$) без нарушения функции ЩЖ и АТ-ТПО были более 30 ЕД/м, обозначены как эутиреоз (+) АТ-ТПО, 3-я с СГ ($n = 98$) и 4-я с МГ ($n = 66$). Определение МДА и ГПО проводились по модифицированному методу Э.Н. Коробейниковой и В.Н. Власовой соответственно. Определение показателей эссенциальных Fe, I, Cu, Zn, Se, Cr, Mn и токсичных Hg, Pb, Cd, As, Ni МЭ в сыворотке крови проведены по методике из реестра РК. Для оценки корреляционных связей значений МЭ и МДА и ГПО использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. По данным рангового корреляционного анализа (Spearman) получена отрицательная связь МДА со свинцом ($r = -0,134$, $p = 0,021$) у женщин в группе без нарушения функции ЩЖ (-) АТ-ТПО; положительная связь МДА с кадмием ($r = 0,270$, $p = 0,049$) у женщин в группе без нарушения функции ЩЖ (+) АТ-ТПО. Получена положительная связь ГПО с мышьяком ($r = 0,171$, $p = 0,003$) у женщин в группе без нарушения функции ЩЖ (-) АТ-ТПО; положительная связь ГПО с ртутью ($r = 0,243$, $p = 0,016$) у женщин в группе с СГ; положительная связь ГПО со свинцом ($r = 0,283$, $p = 0,021$), отрицательная с кадмием ($r = 0,244$, $p = 0,049$) у женщин в группе с МГ.

Выводы. Получены разнонаправленные связи показателей таких токсичных микроэлементов, как свинец, кадмий и МДА у женщин без нарушения функции ЩЖ, и свинца, кадмия, мышьяка, ртути с ГПО – у женщин с СГ и МГ.

АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С ГИПОТИРЕОЗОМ

Серикбаева А.А.^{1,2}, Тауешева З.Б.¹, Щербакowa Л.В.², Рымар О.Д.²

¹ Некоммерческое акционерное общество Медицинский университет
Караганды, Караганда, Казахстан

² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

Цель. Изучить показатели малонового диальдегида (МДА) и глутатионпероксидазы (ГПО) у молодых женщин без нарушения функции щитовидной железы и с гипотиреозом, проживающих в Приаралье.

Материал и методы. Обследование проводилось в Республике Казахстан по научно-технической программе: «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» в 2014–2016 гг. МДА и ГПО определены у 514 женщин 18–49 лет, проживающих в зонах Приаралья. Диагноз субклинический гипотиреоз (СГ) устанавливали на основании повышения уровня ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св. Т₄ – в пределах референсных значений 10 – 23,2 пмоль/л; манифестный гипотиреоз (МГ): ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и св.Т₄ ниже 10,0 пмоль/л. Носительство АТ-ТПО при значениях > 30ЕД/мл. Определение МДА и ГПО проводились по модифицированному методу Э.Н. Коробейниковой и В.Н. Власовой соответственно. С учетом оценки функции щитовидной железы (ЩЖ) сформированы четыре группы: 1-я – без нарушения функции ЩЖ и (–) АТ-ТПО (n = 295), 2-я – женщин без нарушения функции ЩЖ (+)АТ-ТПО (n = 55), 3-я – СГ (n = 98), 4-я – МГ (n = 66). Данные представлены в виде медианы – Ме [Q₂₅; Q₇₅]. Для проверки равенства медиан был использован критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки корреляционных связей значений ТТГ, свТ₄, АТ-ТПО, МДА, ГПО использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Медиана МДА в 1-й 0,66 [0,48; 0,85], во 2-й 0,69 [0,53; 0,85], в 3-й 0,75 [0,55; 0,98] в 4-й 0,58 [0,42; 0,79] соответственно. Медиана МДА в группе с СГ 0,75 [0,55; 0,98] выше, чем у женщин без нарушения функции ЩЖ и (–) АТ-ТПО – 0,66 [0,48; 0,85], $p = 0,035$ и по сравнению с МГ 0,58 [0,42; 0,79], $p = 0,004$. При оценке активности системы антиоксидантной защиты по содержанию ГПО не получено различия в изучаемых группах: в 1-й – 7,33 [6,35; 8,32], во 2-й – 7,26 [5,92; 8,18], в 3-й – 7,31 [6,17; 8,32], в 4-й – 7,45 [6,13; 8,35]. При проведенном анализе у женщин без нарушения функции ЩЖ и (–) АТ-ТПО получена слабая положительная связь ТТГ с ГПО ($r = 0,151$, $p = 0,009$), отрицательная связь св. Т₄ с ГПО ($r = -0,179$, $p = 0,002$). В группе с МГ обнаружена отрицательная связь показателей св. Т₄ с ГПО ($r = -0,269$, $p = 0,029$).

Выводы. У женщин с СГ содержания МДА в 1,2 и в 1,3 раза выше, по сравнению с группой без нарушения функции ЩЖ ($p = 0,035$) и с МГ ($p = 0,004$). Женщины с МГ показали наименьшую активность ПОЛ, что требует дальнейшего изучения влияния вмешивающихся факторов. Активность антиоксидантной защиты у данных женщин с различным функциональным состоянием щитовидной железы не имела различий.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *CEL* У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОТИПОМ MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Шахтштейндер Е.В.^{1,2}, Иваношук Д.Е.^{1,2}, Овсянникова А.К.¹,
Рымар О.Д.², Воевода М.И.²

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия

² ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия

Введение. Ген Carboxyl Ester Lipase (*CEL*) кодирует гликопротеин, секретируемый ацинарными клетками поджелудочной железы в пищеварительный тракт. Этот белок является ферментом (ЕС3.1.1.13), он активируется желчными солями и участвует в гидролизе и адсорбции эфиров холестерина, моно-, ди- и триглицеролов, фосфолипидов, липофосфолипидов, керамидов, а также жирорастворимых витаминов. В желудочно-кишечном тракте белок играет компенсаторную роль для других липолитических ферментов, завершая полное переваривание и адсорбцию жиров. Ген *CEL* расположен в локусе 9q34.3 и имеет длину 9884 пары нуклеотидов, содержит 11 экзонов, длиной от 88 до 204 пар нуклеотидов, за исключением последнего, имеющего длину 841 пару нуклеотидов, в котором расположен участок, содержащий VNTR (variable number of tandem repeats). Это обычно сегмент из 33 пар нуклеотидов, кодирующий 11 аминокислот. В популяции количество повторов варьирует от 7 до 23.

Мутации в этом гене ассоциированы с развитием диабета – maturity onset diabetes of the young 8 type (MODY8). Мы проанализировали спектр вариантов в гене *CEL* у пациентов с фенотипом MODY. Заболевание характеризуется выявляемыми в раннем детском возрасте нарушениями работы поджелудочной железы, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью фекальной эластазы, сниженным уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в поджелудочной железе, а в возрасте после сорока лет развитием сахарного диабета.

Методы. Сформирована выборка лиц, клинически соответствующих фенотипу MODY, из 151 неродственного пациента в возрасте от 8 до 35 лет (средний возраст $26,1 \pm 14,4$ года; мужчины 47 %). В группу с фенотипом MODY могут входить пациенты с MODY, пациенты с сахарным диабетом (СД) 1 типа и отрицательными результатами тестов на антитела, а также пациенты с ранним началом СД2. Выполнено таргетное секвенирование экзонов и прилегающих сайтов сплай-

синга 14 генов – *HNFA4A*, *GCK*, *HNFA1A*, *PDX1*, *HNFA1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11* и *APPL1*, ассоциированных с MODY, с последующей верификацией выявленного варианта методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. В гене *CEL* определены 8 редких однонуклеотидных вариантов ($MAF < 0,01$). Большинство редких вариантов являлись доброкачественными и/или синонимичными (rs34064957, rs373048848, rs150986867, rs488087, rs8193019, rs200749469). Замены de novo в гене *CEL* были обнаружены у двух пациентов: chr9: 135942583 с.895 G > T (Gly299Cys) и chr9: 135942286 с.740 T > C (Leu247Pro). У пациента с мутацией Gly299Cys была диагностирована дислипидемия. Чтобы предсказать возможные эффекты ОНП, было использовано программное обеспечение PolyPhen-2 и PROVEAN: выявлен «вероятно патогенный» вариант p.Leu247Pro в гене *CEL*.

Выводы. Идентифицирован вариант с неизвестной патогенностью в гене, ассоциированном с MODY8, у пациентов с фенотипом MODY. Обнаруженные мутации Gly299Cys и Leu247Pro в гене *CEL* перспективны для дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания АААА-А19-119100990053-4.

ИЗУЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИХ АССОЦИИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 У БОЛЬНЫХ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

**Шрамко В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М.,
Волкова М.В., Рагино Ю.И.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Введение. Особый тип ожирения, характеризующийся отложением жира в органах и тканях, – висцеральный. Висцеральная жировая ткань метаболически активна, она является источником липидов, гормонов и цитокинов, которые оказывают непосредственное влияние на развитие атеросклероза.

Цель. Исследование баланса жирных кислот, поиск ассоциаций содержания жирных кислот с показателями липидного обмена и концентрациями липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) у мужчин с висцеральным типом ожирения.

Материал и методы. В исследование были включены 37 мужчин, средний возраст $54,5 \pm 6,5$ года. Основную группу исследования составили 17 пациентов с висцеральным типом ожирения. В контрольную группу были включены 20 относительно здоровых мужчин. В сыворотке крови изучали содержание 10 жирных кислот (ЖК): двух насыщенных (НЖК) – миристиновой, пальмитиновой; двух мононенасыщенных (МНЖК) – пальмитолеиновой, олеиновой; шести полиненасыщенных ЖК (ПНЖК): линолевой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой, арахидоновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой; холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ЛПВП и уровня Лп-ФЛА2.

Результаты. У мужчин с висцеральным типом ожирения значимо выше содержание НЖК и МНЖК. Выражается это в статистически достоверном увеличении уровней миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и олеиновой ЖК ($p < 0,01$). Так же установлено снижение массовой доли всех изучаемых нами ПНЖК ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлены значимые прямые связи миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и олеиновой ЖК с уровнями ТГ и ОХС. Для линолевой и арахидоновой ЖК установлены обратные связи с содержанием ТГ. Уровни ЛПВП обратно зависят от содержания миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и олеиновой ЖК, и напрямую от уровня линолевой ПНЖК. Установлена отрицательная связь линолевой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами с повышенными уровнями Лп-ФЛА2.

Заключение. При висцеральном типе ожирения наблюдаются не только изменения показателей липидного спектра, но и жирнокислотного состава и Лп-ФЛА2.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2; при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-315-90013.

**РАБОТЫ В ОБЛАСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ –
ФИЛИАЛА ИНСТИТУТА ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

Исследования в области эндокринологии – один из приоритетов научной работы в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Научные темы по эндокринологической тематике:

- Метаболический синдром: эпидемиологические, молекулярно-генетические, гормональные и клинические детерминанты; обоснование отечественных дефиниций метаболического синдрома.
- Клинико-генетические аспекты тиреоидной патологии, йод-дефицитные состояния.
- Популяционные особенности сахарного диабета, остеопороза, их факторов риска в Сибири и разработка рискометра диабета для населения азиатской части России.

С 2018 г. научные задачи по эндокринологии выполняются в рамках темы государственного задания НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Научные исследования в области эндокринологии выполняются в лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ–филиал ИЦиГ СО РАН в сотрудничестве с учеными научных подразделений института:

- Лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний (зав. лаб. д.м.н., профессор Малютина Софья Константиновна)
- Лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (зав. лаб. д.м.н., профессор Максимов Владимир Николаевич)
- Лаборатория профилактической медицины (зав. лаб. к.м.н. Фомичева Марина Леонидовна)
- Лаборатория неотложной терапии (зав. лаб. д.м.н., профессор Николаев Константин Юрьевич)

- Лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (зав. лаб. д.б.н., доцент Каштанова Елена Владимировна)
- Лаборатория гастроэнтерологии (зав. лаб. д.м.н., профессор Курилович Светлана Арсентьевна)
- Лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека (зав. лаб. к.м.н. Суханов Андрей Владимирович)
- Лаборатория психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний (зав. лаб. д.м.н., профессор Гафаров Валерий Васильевич)

Значительный раздел молекулярно-генетических исследований в области эндокринологии выполняется совместно с Отделом молекулярной генетики человека ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» под руководством академика РАН, д.м.н., профессора Воеводы Михаила Ивановича.

По инициативе академика РАН Никитина Ю.П. в 1999 г. в НИИ терапии (в настоящее время в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) создан Диссертационный Совет Д003.011.02, который принимает к защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (приказ Минобрнауки России № 841/нк от 24 сентября 2019 г.) по научной специальности 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки). Ученый секретарь диссертационного совета – д.м.н. Мустафина Светлана Владимировна.

В 2020 г. за разработку и внедрение метода молекулярно-генетической диагностики и персонализированной терапии наследственных моногенных форм сахарного диабета **Государственная премия Новосибирской области присуждена авторскому коллективу НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в составе:**

Михаила Ивановича Воеводы, временно исполняющего обязанности директора «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», доктора медицинских наук, профессора, академика РАН;

Оксаны Дмитриевны Рымар, главного научного сотрудника лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, доктора медицинских наук;

Аллы Константиновны Овсянниковой, старшего научного сотрудника лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, кандидата медицинских наук;

Елены Владимировны Шахтшнейдер, ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, кандидата медицинских наук;

Динары Евгеньевны Иваношук, младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

**Лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН**

Лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний была основана в 1990 году. С 1990 по 2014 г. заведовала лабораторией *Симонова Галина Ильинична* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации. При активном участии Г.И. Симоновой получили развитие на современном методическом уровне работы в области эпидемиологии и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. С использованием стандартизованных эпидемиологических программ проводилось изучение заболеваемости и смертности населения Сибири и болезней терапевтического профиля, что является приоритетным научным направлением современной медицины.

С 2014 г. заведующей лабораторией является доктор медицинских наук *Рымар Оксана Дмитриевна*. О.Д. Рымар – автор более 200 научных публикаций и более 80 статей в рецензируемых научных журналах, соавтор 4-х монографий и 3-х учебных пособий для студентов и врачей. Оформлены 3 патента на изобретения, описывающие новые способы диагностики. Неоднократно принимала участие как модератор и докладчик в работе городских, региональных, всероссийских, международных конференциях, съездах и форумах по медицинской тематике. Оксана Дмитриевна публикует статьи и выступает в СМИ. Рымар О.Д. ответственный исполнитель проектов, поддержанных грантами Президента Российской Федерации, Российского Научного Фонда. С 2011 г. член Ученого совета, с 2013 г. является членом совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 003.011.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». Под ее руководством (консультированием) выполнено 6 кандидатских,

1 докторская диссертации. О.Д. Рымар в 2015 г. награждена Почетной грамотой Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области за особые заслуги в развитии медицинской науки, многолетнюю плодотворную научную и преподавательскую деятельность. В 2020 г. присуждена Государственная премия Новосибирской области.

Основные направления научных исследований лаборатории связаны с проблемами эпидемиологии и клинического течения заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета у жителей Сибири. Сотрудники лаборатории проводят анализ трендов заболеваемости и смертности населения Сибири от основных хронических неинфекционных болезней, изучают влияния факторов риска ХНИЗ и поиск новых генетических, медико-социальных и экологических факторов риска эндокринных заболеваний. Ведется разработка и внедрение технологии персонифицированного прогноза (шкалы риска) сахарного диабета 2 типа, аутоиммунных и орфанных заболеваний эндокринного профиля, персонифицированных схем лечения эндокринных заболеваний.

Научные задачи лаборатории:

1. Изучение популяционных особенностей сахарного диабета, метаболического синдрома, заболеваний щитовидной железы, остеопороза, их факторов риска в Сибири с обоснованием отечественных дефиниций метаболического синдрома и разработкой рискометра диабета для населения азиатской части России.

2. Изучение фактического питания населения Новосибирска и его связь с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением, злокачественными новообразованиями, основными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, изучение качества жизни терапевтических и эндокринологических больных и населения.

3. Анализ трендов заболеваемости и смертности населения Сибири от основных хронических неинфекционных заболеваний и злокачественных новообразований.

4. Изучение конвенционных факторов риска и поиск новых генетических, медико-социальных и поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и злокачественных новообразований, определяющих тенденции смертности населения Сибири.

5. Научное сопровождение государственных программ по первичной и вторичной профилактике на региональном уровне (профилактика сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, артериальной гипертонии и др.).

6. Клинические апробации новых медикаментозных и немедикаментозных средств первичной и вторичной профилактики терапевтических и эндокринных заболеваний.

По результатам научной деятельности сотрудниками лаборатории, аспирантами защищены 9 кандидатских и 2 докторских диссертации по специальности 14.01.02. – эндокринология.

Сотрудниками лаборатории опубликованы научные статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в Web of Science и/или Scopus, включая «Journal of personalized medicine», «European Heart Journal», «Advances in Gerontology», «Atherosclerosis», «Diabetes Therapy», «The Open Dermatology Journal», «Сахарный диабет», «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», «Ожирение и метаболизм», «Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований», «Российский кардиологический журнал», «Терапевтический архив», «Проблемы эндокринологии» «Бюллетень сибирской медицины» и др.

Монографии сотрудников лаборатории:

Молекулярная генетика и клиника MODY диабета / М.И. Воевода [Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Воропаева Е.Н., Овсянникова А.К., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Иванова А.А., Бенимецкая К.С., Полторацкая Е.С., Воевода С.М.]; под общей редакцией М.И. Воеводы; НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. – 330 с.

MODY: молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета / М.И. Воевода Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Иваношук Д.Е., Михайлова С.В., Орлов П.С., Иванова А.А. НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2019. – 217 с.

Главы в монографии «Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)». В двух томах. Новосибирск, 2016 год:

Симонова Г.И., Родигина Т.А., Брагина О.М., Мустафина С.В. Фактическое питание населения Новосибирска (эпидемиологическое исследование). С. 433–455.

Симонова Г.И., Малахина Е.С., Мустафина С.В. Сахарный диабет в практике врача-терапевта: распространенность и качество диагностики С. 579–589.

Рымар О.Д., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Симонова Г.И. Распространенность патологии щитовидной железы у жителей г. Новосибирска. С. 590–601.

Казека Г.Р., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Мустафина С.В. Ишемическая болезнь сердца и компоненты метаболического синдрома (популяционное исследование). С. 608–618.

Учебно-методические пособия:

Клинико-генетические аспекты MODY диабета / Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Сазонова О.В., Максимов В.Н., Воевода М.И. Новосибирск, Изд-во СО РАН, учебно-методическое пособие. 2015. 43 с.

Диагностика и ведение пациентов с диабетом MODY: методические рекомендации для врачей / М.И. Воевода [Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Иваношук Д.Е., Малахина Е.С., Сазонова О.В.]; под общей редакцией М.И. Воеводы; НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2020. – 48 с.

Патенты

1. «Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2 типа» авторы Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Воевода М.И. № 201501035 заявление от 18.11.2015 классификация предмета изобретения А61В5/00 (2006.01), G01N33/48 (2006.01) «Федеральный институт промышленной собственности».

2. Евразийский патент № 030585 «Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2 типа». Патентовладелец ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». Изобретатели: Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Заявка № 201501035. Дата выдачи патента 31.08.2018.

Получены свидетельства о государственной регистрации баз данных:

1. «Молекулярно-генетические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с MODY диабетом» 26.01.2016;

2. «Нутриентный состав фактического питания населения (45–69 лет) г. Новосибирска с наличием сахарного диабета 2 типа» № 2018620278 от 15.03.2018;

3. «Оценка риска остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет в зависимости от наличия сахарного диабета» № 2020621326 от 09.07.2020;

4. «Экзомы пациентов с моногенными формами сахарного диабета» № 2020620959 от 15.06.2020.

Гранты

Исследования сотрудников лаборатории получили грантовую поддержку Российского научного фонда, мэрии г. Новосибирска.

Международные клинические исследования. Лаборатория участвует в проведении многоцентровых исследованиях лекарственных

препаратов. Сотрудники лаборатории прошли сертификацию в соответствии с международным стандартом надлежащей клинической практики (GMP).

Подготовка кадров. Сотрудники лаборатории принимают участие в подготовке кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина (14.01.02 Эндокринология, 14.01.04 Внутренние болезни). Аспиранты регулярно участвуют в международных форумах, нередко занимают призовые места в конкурсах молодых ученых.

Сотрудники лаборатории принимают участие в подготовке кадров в ординатуре по направлению – терапия, эндокринология. Все ординаторы имеют возможность участвовать в научно-исследовательской работе Института. На базе лаборатории выполняют научные проекты студенты и ординаторы НГМУ и НГУ.

Эндокринологическое отделение клиники НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН

Заведующая эндокринологическим отделением клиники НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН *Долинская Юлия Александровна*.

Курирует работу отделения доктор медицинских наук, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории *Рымар Оксана Дмитриевна*.

В отделении осуществляется диагностика и лечение следующих заболеваний:

- сахарный диабет 1 и 2 типа, другие типы;
- сахарный диабет 1 и 2 типа с диабетической полинейропатией и нефропатией (кроме ХБП С4-С5);
- заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, зоб, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз);
- заболевания паращитовидных желез;
- остеопороз;
- ожирение, метаболический синдром,
- артериальная гипертензия (эндокринные причины повышения артериального давления),
- наследственные эндокринные заболевания у взрослых (ВДКН, MODY и др).

В отделении эндокринологии действует государственная программа оказания БЕСПЛАТНОЙ высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) гражданам РФ старше 18 лет по профилю «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ».

Наименование ВМП: Терапевтическое лечение сахарного диабета и его сосудистых осложнений (нефропатии, нейропатии, диабетической стопы, ишемических поражений сердца и головного мозга), включая заместительную инсулиновую терапию системами постоянной подкожной инфузии.

- Модель пациента: сахарный диабет с нестандартным течением, синдромальные, моногенные формы сахарного диабета. Терапевтическое комплексное лечение, включая персонализированную терапию сахарного диабета на основе молекулярно-генетических, иммунологических, гормональных и биохимических методов диагностики. Коды МКБ-10: E10.9, E11.9, E13.9, E14.9
- Модель пациента: сахарный диабет 1 и 2 типа с поражением почек, неврологическими нарушениями, нарушениями периферического кровообращения и множественными осложнениями, синдромом диабетической стопы.

Комплексное лечение, включая установку средств суточного мониторинга гликемии с компьютерным анализом вариабельности суточной гликемии и нормализацией показателей углеводного обмена системой непрерывного введения инсулина (инсулиновая помпа). Коды МКБ-10: E10.2, E10.4, E10.5, E10.7, E11.2, E11.4, E11.5, E11.7

При направлении пациентов на плановую госпитализацию в рамках ВМП должны быть предоставлены следующие документы:

1. Направление на госпитализацию на бланке направляющей организации,
2. Выписка из медицинской документации с указанием диагноза, кода МКБ-10, сведения о состоянии здоровья пациента, результаты лабораторных, инструментальных и др. видов обследования, подтверждающих диагноз и необходимость ВМП.
3. Выписка из протокола врачебной комиссии.

Специализированная медицинская помощь (СМП) по профилю «эндокринология»

В эндокринологическом отделении клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН оказывается специализированная медицинская помощь в стационарных условиях по профилю «Эндокринология» для граждан РФ за счет средств ОМС, ДМС, по договорам с юридическими и физическими лицами.

Общий порядок госпитализации

Госпитализация пациентов в эндокринологическое отделение осуществляется в плановом порядке, в соответствии с решением заведующего отделением при наличии направления из поликлиники по месту жительства (форма 057).

Выдача (продление) листка нетрудоспособности осуществляется лечащим врачом только после установления факта временной нетрудоспособности, согласно Приказу №624н от 29.06.2011 г. и приложения к нему.

В день госпитализации:

Пациенты обращаются в приемное отделение по адресу: Новосибирск, ул. Мичурина 15, 1 этаж с 9-00 до 12-00 часов.

Телефон ординаторской 8 (383) 363-49-63, доб. 3801
(заведующая эндокринологическим отделением –
Долинская Юлия Александровна)

Согласовать дату госпитализации можно по телефону
8 (383) 363-49-63 доб. 3801

ГЛАВА ИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ АКАДЕМИКА РАН М.И. ВОЕВОДЫ [1]

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ MODY

*Новосибирск, Издательство СО РАН
2020 г.*

Клиническая характеристика типов MODY

Клиническое течение при разных типах MODY варьируется и может не укладываться в типичную характеристику типа MODY диабета. Только у 50% пациентов, с подтвержденным молекулярно-генетическими методами MODY диабетом, течение заболевания соответствует его классическим критериям [1]. Для всех типов MODY характерен отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету в нескольких поколениях.

Основные клинические особенности каждого подтипа представлены в таблице 3. Данные могут помочь врачу при направлении пациента на молекулярно-генетическое исследование.

Клинические особенности MODY диабета

Тип MODY	Клинические особенности
HNF4A-MODY (MODY1)	• Диабет выявляется в возрасте до 25–30 лет. Пик заболеваемости приходится на подростковый период (9–13 лет) • Клинические проявления гипергликемии от бессимптомного течения до острой декомпенсации углеводного обмена • Уровень глюкозы плазмы натощак повышен умеренно, а через 2 ч после углеводной нагрузки намного превышает норму • Пациенты могут иметь полный спектр сосудистых осложнений сахарного диабета, особенно ретино- и нефропатии • Характерно снижение уровня аполипопротеина крови • Чувствителен к ПСМ
GCK-MODY (MODY2)	• В большинстве случаев жалобы отсутствуют, гипергликемия натощак с медленным прогрессированием от 6,1 до 8,0 ммоль/л, HbA1c в диапазоне от 5,8 до 7,6 %; в дальнейшем отмечается небольшое прогрессирование заболевания • При ОГТТ – небольшой прирост гликемии • В большинстве случаев не требует медикаментозной терапии
HNF1A-MODY (MODY3)	• Диагностика СД в постпубертатный период, медиана возраста на момент диагностирования гипергликемии составляет от 21 до 26 лет • Отягощенный семейный анамнез по СД в нескольких поколениях и по сердечно-сосудистым заболеваниям • Нормогликемия натощак+высокий прирост гликемии при ОГТТ + глюкозурия • Характерно прогрессирующее течение • Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с HNF1A-MODY такой же, как и при других типах СД, а риск развития макрососудистых осложнений выше, чем в популяции • Высокая чувствительность к ПСМ
PDX1-MODY (MODY4)	• Манифестирует обычно в возрасте от 17 до 50 лет • Наблюдается частичная аплазия поджелудочной железы • Со временем развивается потребность в инсулине
HNF1B-MODY (MODY5)	• HNF1B-связанные заболевания представляют собой комбинацию почечных и внепочечных проявлений • Поражение почек включает в себя почечные кисты (в основном несколько кист коркового слоя), одиночную почку, аномалии лоханки. Среди родственников пациентов часто регистрируется почечная патология с возможным развитием почечной недостаточности

Тип MODY	Клинические особенности
	• Экстраренальный фенотип включает в себя сахарный диабет (HNF1B-MODY), экзокринную недостаточность поджелудочной железы, часто субклиническую, панкреатическую атрофию, кальцификацию, изменения в параклинических показателях функции печени, гиперурикемию, гипомагниемия, подагру, желчекаменную болезнь, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин, а также патология высшей нервной деятельности в отдельных случаях • Механизм развития диабета – комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток. Ухудшение функции β-клеток прогрессирует быстро, может встречаться диабетический кетоацидоз
NEUROD1-MODY (MODY6)	• Средний возраст носителей мутации на момент постановки диагноза составляет 40 лет (от 30 до 59 лет). У всех пациентов наблюдается низкий уровень инсулина в плазме • Показан клинический случай, при котором помимо СД, были также выявлен синдром Денди-Уокера, тугоухость, атаксия, диарея неясного генеза, задержка умственного развития • Имеются данные о вкладе гена в развитие некоторых онкологических заболеваний, таких как нейробластома, мелкокле-точный рак легких, карцинома поджелудочной железы
KLF11-MODY (MODY7)	• Мутации в гене <i>KLF11</i> приводят к развитию MODY7 диабета и неонатального диабета • Ген <i>KLF11</i> коррелирует с развитием рака яичников, но оказывает супрессорное действие на воспаление в эндотели-альных клетках сосудов, снижая риск развития ССЗ
CEL-MODY (MODY8)	• Механизм развития этой формы диабета не известен • Заболевание характеризуется выявляемыми в раннем детском возрасте нарушениями работы поджелудочной железы, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью фекальной эластазы, сниженным уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в поджелудочной железе, а в возрасте после сорока лет развитием СД и нейропатологией, в том числе, синдромом карпального канала, связанных с демиелинизацией • Было показано, что у пациентов параллельно с манифестацией диабета в поджелудочной железе формируются множественные кисты, их количество коррелирует с возрастом пациентов и это повышает риск развития рака поджелудочной железы
PAX4-MODY (MODY9)	• Характерно замедление роста, стойкая гипергликемия, снижение количества β-клеток и увеличение количества глюкагон-продуцирующих α-клеток

Тип MODY	Клинические особенности
	• Кроме того, связанные с СД проявления, включали быстро прогрессирующую диабетическую нефропатию, гепатопатию, миопатию и кардиомиопатию
INS-MODY (MODY10)	• Может быть диабет новорожденных • Мутации в гене <i>INS</i> могут привести к развитию гиперинсулинемии и гиперпроинсулинемии
BLK-MODY (MODY11)	• При данном типе СД могут быть аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, болезнь Кавасаки, первичный антифосфолипидный синдром и миозиты), аллергического ринита, бронхиальной астмы • <i>BLK</i> является истинным протоонкогеном, способным индуцировать опухоли, в том числе Т-клеточную лимфому, другие гематологические и негематологические процессы (рак молочных желез, почек, легких)
ABCC8-MODY (MODY12)	• Имеются единичные описания. Гипергликемия может быть от умеренной до быстро прогрессирующей • Возможен судорожный синдром • Высокая чувствительность к ПСМ
KCNJ11-MODY (MODY13)	• Мутации в гене ассоциированы с развитием MODY13, СД2, стационарного сахарного диабета и неонатального сахарного диабета • При патологических изменениях в данном гене нарушается функция Kir6.2 АТФ-чувствительных калиевых каналов, расположенных не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в нейронах, что проявляется неврологическими симптомами
APPL1-MODY (MODY14)	• Клинические проявления еще не описаны • Известны нонсенс-мутация L552X (rs869320673) и миссенс-мутация D94N (rs796065047, c.280G>A, p.Asp94Asn)

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

GCK-MODY (MODY2). GCK-MODY – один из самых частых вариантов MODY (40–60 %) в европеоидных популяциях [2]. В силу своей широкой распространенности и наиболее четкой среди всех MODY корреляции «фенотип-генотип» клиническая картина MODY2 изучена и описана достаточно хорошо. Несмотря на то, что при GCK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия,

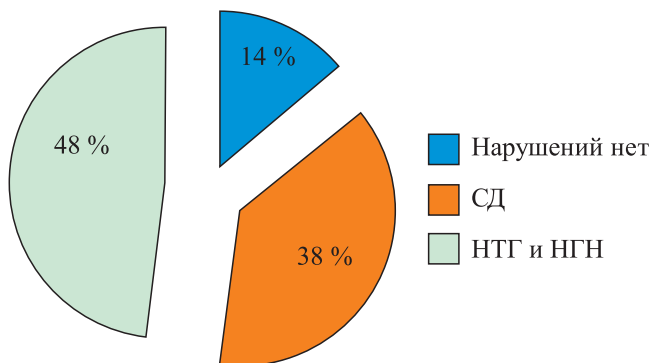


Рис. 1. Характеристики углеводного обмена при GCK-MODY диабете.

ассоциированная с дефектами глюкокиназы – обычно умеренная (рисунок 1). Тем не менее нарушения углеводного обмена у носителей мутаций присутствуют с рождения, могут быть выявлены уже в первые годы жизни и практически у всех – к завершению полового развития.

Клинические проявления:

- Умеренная гипергликемия натощак (6,1 до 8,0 ммоль/л) обычно не прогрессирует десятилетия;
- симптомы заболевания обычно отсутствуют;
- диагноз может быть установлен в любом возрасте, чаще при проведении рутинного обследования;
- при проведении ОГТТ – повышение гликемии через 2 часа по сравнению с гликемией натощак обычно не превышает 3,5 ммоль/л;
- гликированный гемоглобин (HbA1c) – в пределах от 5,8 до 7,6 %;
- отягощенный семейный анамнез: у родственников первой степени родства имеются нарушения углеводного обмена (СД2, нарушенная гипергликемия натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)). У родственников (у родителей/детей) без очевидных признаков заболевания требуется определение уровня глюкозы плазмы натощак (или проведение ОГТТ), что является важным для определения функциональной значимости вариантов в гене глюкокиназы;
- микро- и макрососудистые осложнения редки.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет тип MODY2 [3]:

1. Гликемия натощак и гликемический профиль.
2. ОГТТ.
3. Определение HbA1c.
4. Исследование специфических антител (GAD, IA2, ICA, IAA, ZnT8A).
5. Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, общий холестерин, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, С-реактивный белок).
6. Тщательный сбор анамнеза – составление генеалогического древа, при необходимости – обследование родителей на нарушения углеводного обмена.
7. Молекулярно-генетическое исследование.
8. Электрокардиография.
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
10. Ультразвуковое исследование органов малого таза (по показаниям).

По результатам обследования диагноз сахарный диабет тип MODY2 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушений углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Показатель HbA1c более или равен 6,0 %.
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации, так и в течение заболевания.
4. Наличие родственников 1-й и/или 2-й степени родства с нарушениями углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Сохранная секреция инсулина и С-пептида более чем через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоантител, ассоциированных с СД 1 типа.
7. Нет ассоциации с системой HLA (Human Leukocyte Antigens).
8. Окончательный диагноз устанавливается при наличии патогенных вариантов в гене глюкокиназы.

Лечение:

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов;
- достаточные физические нагрузки;
- если не достигнут целевой уровень HbA1c, возможно назначение инсулинотерапии, однако у пациентов отмечается низкая чувствительность к инсулину;
- терапия необходима во время беременности в связи с возможным развитием диабетической фетопатии у плода.

HNF1A-MODY (MODY3). Данный подтип MODY диабета составляет до 60% от всех случаев моногенных форм диабета [4].

Клиническая картина

- Чаще всего заболевание протекает под «маской» СД 1 типа. В отличие от СД1, реже развивается кетоз при манифестации заболевания и характерна удовлетворительная компенсация заболевания (содержание HbA1c $\leq 8\%$) на фоне малой потребности в инсулине. Однако развитие кетоза в дебюте диабета не должно служить критерием исключения при подозрении на MODY3;
- может протекать в виде непрогрессирующей умеренной гипергликемии натощак (глюкоза в плазме 7–8,5 ммоль/л) без клинических признаков СД;
- может протекать в виде нарушенной толерантности к глюкозе (глюкоза через 2 ч после нагрузки 7,8–11,1 ммоль/л);
- диагноз чаще устанавливается в подростковом возрасте;
- может определяться гестационный СД;
- ОГТТ на ранних стадиях – повышение глюкозы через два часа более чем на 6 ммоль/л, даже при нормальном уровне глюкозы натощак;
- глюкозурия при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме крови;
- отягощенный семейный анамнез (у родителей пробаанда СД 2 или СД 1 типа выявлены в возрасте до 40 лет и/или СД у дедушек или бабушек);
- выраженная чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, причем пациенты могут безопасно переходить с инсулинотерапии на ПСМ;
- уровень С-пептида сохраняется в низконормальном диапазоне на протяжении более трех лет после установления диагноза сахарного диабета;
- риски микро- и макрососудистых осложнений схожи с СД1 и СД2 типа (поскольку при MODY3 происходит прогрессирующее снижение инсулиновой секреции, возможно развитие всего спектра сосудистых осложнений, особенно ретинопатии);
- некоторым пациентам, в конечном счете, потребуется лечение инсулином, поскольку прогрессирует снижение инсулиновой секреции.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет тип MODY3 [3]:

1. Гликемия натощак и гликемический профиль.
2. ОГТТ.
3. Определение гликированного гемоглобина.
4. Исследование специфических аутоантител (GAD, IA2, ICA, IAA, антител к транспортеру цинка 8).
5. Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ОХС, мочевины, креатинин, мочево́я кислота, С-реактивный белок).
6. Общий анализ мочи.
7. Тщательный сбор семейного анамнеза, составление родословной, при необходимости, обследование родителей для диагностики нарушений углеводного обмена.
8. Электрокардиография.
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
10. Ультразвуковое исследование органов малого таза (по показаниям).
11. Молекулярно-генетическое исследование.

По результатам обследования диагноз сахарный диабет тип MODY3 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушения углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Показатель гликированного гемоглобина более или равен 6,0 %.
3. Кетоацидоз при диагностике гипергликемии и в течение заболевания не характерен.
4. Наличие родственников 1-й и/или 2-й степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Уровень С-пептида и инсулина сохраняется в низконормальном диапазоне на протяжении более трех лет после установления диагноза сахарного диабета.
6. Отсутствие аутоантител, ассоциированных с СД 1 типа.
7. Нет ассоциации с системой HLA.
8. Окончательный диагноз устанавливается при наличии патогенных мутаций в гене HNF1A.

Лечение:

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов;
- достаточные физические нагрузки;
- при недостаточной компенсации рекомендовано назначение препаратов сульфонилмочевины (доза подбирается индивидуально – первоначальная доза глибенкламида может быть 0,25 мг × 2 раза в сутки) или инсулинотерапия < 0.5 ед/кг/сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 9 выпуск (дополненные) Москва. – 2019. С. 214.
2. Зубкова Н.А., Гиоева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* // World Journal of Personalized Medicine. 2017. 1(1). С. 40–48.
3. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков // Москва. 2013. С. 28.
4. Isomaa B., Henricsson M., Lehto M. et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes // Diabetologia. 1998. 41(4). P. 467–473.

[1] Методические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с диабетом MODY / М.И. Воевода [и др.]; под общ. ред. М.И. Воеводы; НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2019. – 48 стр.

ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ДЛЯ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ 45–69 ЛЕТ

Мустафина С.В., Симонова Г.И., Воевода М.И., Щербакова Л.В.,
Малютина С.К., Рымар О.Д.

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Получены высокие показатели (без значимых гендерных различий) распространенности СД2 в популяции жителей Новосибирска 45–69 лет – 11,3 % в период 2003–2005 гг. Распространенность СД2 по данным популяционного скрининга 2013–2015 гг. среди жителей 25–44 лет в г. Новосибирске составила 2,2 %, выше у мужчин – 3,5 %, чем у женщин – 1,1 %, $p \leq 0,05$. Менее половины (4,7 из 11,3 %) обследованных в возрасте 45–69 лет и только 1 человек в возрасте 25–44 лет знали, что у них есть СД2 [1]. Для остановки роста распространенности СД необходимы первичная профилактика и диагностика ранних нарушений углеводного обмена. Важным является выявление

лиц с высоким риском развития гипергликемии с использованием недорогих и доступных методик. Альтернативой инвазивному определению гликемии являются шкалы риска [2]. В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 г.) рекомендован к использованию адаптированный вопросник Finnish Diabetes Risk Score [3]. Нами проведена валидизация Финской шкалы риска на популяции г. Новосибирска, которая показала хорошее качество изучаемой модели. Обследованные, набравшие более 11 баллов по анкете-опроснику «FINDRISC», имели высокий риск развития СД2 [4]. Тем не менее, по полученным нами данным, не все ФР, входящие в шкалу «FINDRISC», широко распространены у лиц с вновь возникшим СД2, а частота вновь возникшего диабета в группе очень высокого риска была ниже прогнозируемой в Финляндии: 22,6 % против 50 %. Была поставлена задача разработать простой калькулятор риска СД2, который было бы удобно использовать в первичном звене здравоохранения и для самостоятельного заполнения для лиц обоего пола. В нашу модель должны были войти только параметры, которые легко оценить без лабораторных анализов или других измерений, которые требуют специальных медицинских навыков.

Материалы и методы. Исследование выполнено на материале международного проекта HAPIEE (популяционная выборка мужчин и женщин 45–69 лет, $n = 9360$, базовое обследование 2003–2005 гг.). Выделена когорта 8050 человек (3668 (45,6 %) мужчин и 4382 (54,4 %) женщин) без СД2 на момент обследования. Проводился сбор данных о новых случаях СД2 (incidence) в выделенной когорте за 10 лет из двух источников информации: при проведении повторного скрининга 2006–2008 гг. и по данным базы Новосибирского регистра СД2 за 2003–2014 гг. Скрининги включали антропометрию, оценку медицинского анамнеза, уровня липидов и глюкозы крови. Методом Кокс-регрессионного анализа проведена оценка ассоциации факторов риска (ФР) с развитием СД2 и присвоены баллы каждому фактору. На основании полученных данных разработана шкала риска.

Полученные результаты:

В результате анализа различных многофакторных моделей отобрана шкала с наиболее хорошим качеством, где площадь под кривой (AUC) составила 0,71, в нее вошли такие факторы риска, как: окружность талии ≥ 95 см, история артериальной гипертензии, семейный анамнез СД2. Этот вариант модели, прогнозирующей риск развития СД2 в течение 10 лет, мы хотели бы предложить для самозаполнения мужчинам и женщинам 45–69 лет.

Таблица 1

**Шкала риска, прогнозирующая развитие СД2 в течение 10 лет
для женщин и мужчин в возрасте 45–69 лет**

Номер вопроса	Показатель	Интервальная шкала (категория)	Баллы
1	ОТ ≥ 95 см	Нет Да	0 4
2	Говорили ли Вам, что у вас повышенное артериальное давление?	Нет Да	0 2
3	Был ли сахарный диабет у Ваших родственников: родителей, сестер, братьев?	Нет Да	0 2

Примечание: Высокий риск развития СД2 имеют лица, набравшие 4 и более баллов!

Полученные при помощи регрессии Кокса показатели относительного риска были выбраны в качестве баллов для создания шкалы. Каждому из трех включенных в регрессионную модель предикторов был присвоен балл путем округления до целых чисел (таблица 1). По созданной шкале риска развития СД2 максимальное суммарное число составляет 8 баллов. На основании ROC-анализа высокий риск развития СД2 имеют лица, набравшие 4 и более баллов. Данный показатель имеет чувствительность (Se) 74,7 % и специфичность (Sp) 60,0 %, что говорит о хорошем качестве модели (рисунок 1).

В группе, набравшей 4 и более баллов (высокий риск развития СД2), в 10,7 % случаев развился СД2, в группе людей, на-

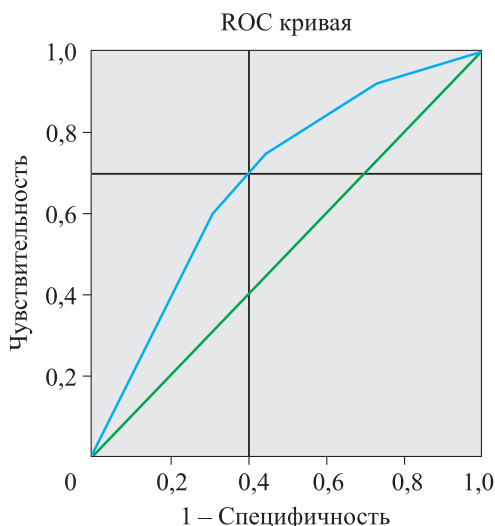


Рис. 1. ROC – кривая полученной модели для идентификации вновь возникшего СД2 в популяции г. Новосибирска. Площадь под кривой (AUC) – 0,71.

бравших менее 4 баллов, СД2 развился в 2,6 % случаев. Из обследованных с вновь возникшим СД2 75 % имели более 4 баллов и только 25 % – менее 4 баллов.

Заключение. Полученная модель, прогнозирующая риск развития СД2 в течение 10 лет, имеет несколько преимуществ по сравнению с уже существующими. Она базируется на опроснике, заполнение которого занимает немного времени и позволяет самостоятельно определить свой риск СД2 и обратиться в медицинское учреждение для обследования с целью выявления нарушения углеводного обмена, получить рекомендации по профилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютина С.К., Денисова Д.В., Щербакowa Л.В., М.И. Воевода. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. Сахарный диабет. 2017;20(5):329-334.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. 978-5-91487-136-6, DOI: 10.14341/DM221S1 ISBN: 9785914871366
3. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. и др. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(3):17-22. DOI: 10.14341/DM2014317-22
4. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В. и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19(2):113-8. DOI: 10.14341/DM200418-10

ОЦЕНКА ЙОДНОГО СТАТУСА ЖИТЕЛЕЙ Г. НОВОСИБИРСКА

**Рымар О.Д., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Алферова В.И.,
Денисова Д.В., Мустафина С.В.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Согласно рекомендациям ВОЗ, эффективной массовой йодной профилактика признается только в том случае, когда более 90 % всех домохозяйств (семей) используют в быту йодированную соль. В большинстве регионов мира йодированная соль является основным источником йода в рационе человека и, как следствие, основным средством массовой йодной профилактики. Установлено, что более 80 % йода выводится из организма почками, поэтому концентрация йода в моче (КЙМ) достаточно точно отражает величину его потребления

с пищей. КЙМ является количественным, прямым показателем йодной обеспеченности. Вместе с тем из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче, этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека. На популяционном же уровне этот метод отражает величину потребления йода населением обследуемого региона. Популяционный показатель медиана концентрации йода в моче (мКЙМ) менее 20 мкг/л оценивается как тяжелый йододефицит; от 20 до 50 мкг/л – йододефицит средней степени; от 50 до 99 мкг/л – йододефицит легкой степени; 100–299 мкг/л – отсутствие йододефицита; 300 и более мкг/л – избыточное потребление йода [1, 2].

Цель. Представить данные с 1995 по 2019 г. по обеспеченности йодом и информированность по проблеме йодного дефицита жителей г. Новосибирска.

Материалы и методы. Проведено сопоставление данных результатов исследований, проводимых в г. Новосибирске в 1994–1995, 2004–2005, 2009–2010 гг., 2019 г. Обследованы репрезентативные выборки жителей г. Новосибирска. Определение КЙМ в разовых порциях в 1994–95 и 2005 гг. проводили с использованием церий-арсенитного метода. В 2010 г. определение КЙМ у школьников проведено с использованием инверсионно-вольтамперметрического метода. Определение КЙМ в 2019 г. проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой. Результаты представлены в виде абсолютных значений концентраций – мкг/л. В связи с вариабельным уровнем йода в образцах мочи оценивали медиану значений.

Результаты. Исторически Новосибирская область и г. Новосибирск не являлись очагами зобной эндемии. Однако, когда в середине 80-х годов в г. Новосибирск, как и во многие города России, прекратились поставки йодированной соли, ситуация с йодной обеспеченностью начала стремительно меняться. Прекращение проведения массовой йодной профилактики привело к тому, что население Новосибирска и других сибирских регионов стало испытывать дефицит йода в питании. В 1994–1995 годах в г. Новосибирске по результатам популяционного исследования, проведенного сотрудниками НИИ терапии СО РАМН, когда было обследовано 200 мужчин и женщин репродуктивного возраста (25–34 лет), мКЙМ составляла 47 мкг/л, что свидетельствовало об умеренном йодном дефиците. В пробах мочи у 83 % жителей молодого возраста КЙМ была менее 100 мкг/л, доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л – у 36,5 % [3, 4].

В ходе исследования, проведенного в 2005 году на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (прежнее название НИИ терапии СО РАМН), было осмотрено и проанкетировано 560 мужчин и женщин 45–69 лет. Среди опрошенных потребляли йодированную соль 32,7 %, из них женщин 42,5 % и мужчин – 23,2 %. В 30 % случаев мужчины не знали, какую соль покупает супруга. МКЙМ во взрослой популяции составила 107 мкг/л. Среди образцов мочи в 13 % проб показатели КЙМ оказались менее 50 мкг/л [5].

В 2009–2010 годах с целью оценки потребления йодированной соли были проанкетированы 215 подростков 14–17 лет. 47 % опрошенных потребляли йодированную соль, 53 % проанкетированных подростков ответили, что не употребляют йодированную соль или не знали, какую соль используют дома для приготовления пищи. В той же репрезентативной выборке подростков была определена мКЙМ. МКЙМ у подростков составила 93 мкг/л. Среди образцов мочи показатели КЙМ менее 50 мкг/л были определены в 7 % проб [6, 7].

В 2019 г. с целью оценки потребления йодированной соли были проанкетированы 62 подростка 13–18 лет. У 60 из них были взяты образцы утренней мочи для определения уровня экскреции йода с мочой. Всего 8,1 % подростков ответили, что употребляют йодированную соль (10,3 % девочек и 4,3 % мальчиков, $p > 0,05$). При этом 51,6 % респондентов отрицают использование йодированной соли, а 40,3 % не знают, какую соль используют в их семье для приготовления пищи. МКЙМ в группе школьников составила 123 мкг/л, а доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л – 14,5%.

Так же в 2019 г. в период скрининга состояния здоровья молодого населения были проанкетированы молодые жители Новосибирска 19–25 лет – 101 человек, из обследованной группы была отобрана каждая четвертая проба – у 27 человек для определения КЙМ. Только 19,8 % ответили, что знают о том, что потребляют йодированную соль, из них 17,9 % девушек и 23,5 % юношей, $p > 0,05$. Остальная часть опрошенных утверждают, что не употребляют йодированную соль (43,6 %), либо не знает, какая соль используется в их семье (36,6 %). По полученным нами данным, мКЙМ в группе молодых людей 19–25 лет составила 111 мкг/л, причем доля образцов мочи с КЙМ менее 50 мкг/л – 10,7 %.

Нами получены данные о низком уровне потребления йодированной соли, при этом определены нормальные показатели медианы концентрации йода в моче. Вероятно, расхождения показателей потребления йодированной соли и мКЙМ отчасти обусловлены тем, что

многие подростки и молодые люди, проживающие с родителями, не проявляют интереса к тому, какую соль используют в их семье для приготовления пищи. Возможно, часть респондентов, ответивших на вопрос об употреблении йодированной соли «не знаю», на самом деле ее употребляют, с этим и могут быть связаны нормальные показатели мКЙМ. Тем не менее мКЙМ в г. Новосибирске на протяжении 25 лет наблюдения продолжает возрастать (таблица 1).

С 01 июня 2021 года в России станет обязательным обогащение йодом пищевой соли сортов экстра, высшего и первого, помолов N0 и N1, за исключением отдельных видов пищевой соли указанных сортов и помолов, перечень которых устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Помимо этого, начиная с 01 июня 2022 года все пищевые продукты на территории Российской Федерации должны будут производиться с использованием только йодированной соли. В тех случаях, когда технологический процесс не будет допускать использование йодированной соли, производители обязаны будут обогащать йодом продукты иными возможными способами [9]. Данный законопроект готовится к передаче на рассмотрение в Правительство Российской Федерации.

Что касается использования йодированной соли в домохозяйствах (семьях), то этот вопрос по-прежнему остается в нашей стране

Таблица 1

**Динамика показателей медианы концентрации йода
в моче (мкг/л) у жителей Новосибирска по результатам
мониторинга ЙДЗ с 1995 по 2019 г.**

Оба пола, лет, год обследования	Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	% проб с концентрацией йода в моче менее 50 мкг/л в %	Йододефицит
Взрослые (25–35), 1995	47	36,5	умеренный
Взрослые (45–64), 2005	107	13,0	нет
Подростки (15–17), 2010	93	7,0	легкой степени
Взрослые (19–25), 2019	111	10,7	нет
Подростки (13–18), 2019	123	14,5	нет

сугубо индивидуальным и зависит только от степени ответственности граждан как за свое здоровье, так и за здоровье детей [8].

Заключение. Многолетние данные по оценке йодного статуса жителей г. Новосибирска отображают положительную тенденцию по уменьшению йодного дефицита, что отражено в нормализации и увеличении показателя мКЙМ среди школьников 13–18 лет и молодых лиц 19–25 лет. Однако, чем моложе возраст опрашиваемых, тем меньше значимости они придают проблеме йодного дефицита, что видно по данным опроса. Полученные данные свидетельствуют о низком уровне информированности населения о тяжелых последствиях йодного дефицита и значимости йодной профилактики. Полученные на протяжении нескольких лет данные свидетельствуют о необходимости принятия федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода».

Практические рекомендации. При разработке стратегии профилактики дефицита йода необходимо уделять внимание информированию граждан о важности устранения йододефицита, а также целенаправленно формировать мотивацию, особенно у молодых граждан, к потреблению йодированной соли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zimmermann MB. Symposium on geographical and geological influences on nutrition': iodine deficiency in industrialised countries. Proc Nutr Soc. 2010;69(1):133–143. Doi: 10.1017/S0029665109991819.
2. Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Глобальная сеть по йоду (IGN). Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 100–112. [United Nations Children's Fund (UNICEF), Iodine Global Network (IGN). Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. Clinical and experimental thyroidology. 2018;14(2):100–112. (In Russ.)] Doi: 10.14341/ket9734.
3. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Мустафина С.В. и др. Обеспеченность йодом взрослого населения Новосибирска // Вопросы питания. – 2008. – Т. 77. – № 2. – С. 64–66. [Nikitin Yu.P., Rymar O.D., Mustafina S.V. et al. Providing of adult population of Novosibirsk with iodine. Problems of nutrition. 2008;77(2):64–66. (In Russ.)]
4. Рымар О.Д. Распространенность патологии щитовидной железы и связь с некоторыми факторами риска хронических неинфекционных

заболеваний у жителей молодого возраста г. Новосибирска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1999. – 22 с. [Rymar O.D. Rasprostranennost' patologii shchitovidnoi zhelezy i svyaz' s nekotorymi faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii u zhitelii molodogo vozrasta g. Novosibirska. [dissertation abstract] Novosibirsk; 1999. 22 p. (In Russ).]

5. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И. и др. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири в 1995–2010 гг. (на примере Новосибирска) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 50–54. [Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I. et al. Epidemiological evaluation of iodine deficiency and thyroid disorders in the megalopolis of Western Siberia in 1995–2010. Clinical and experimental thyroidology. 2012;8(2):50–54. (In Russ).] Doi: 10.14341/ket20128250-54.
6. Суханов А.В., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Денисова Д.В. Показатели когнитивной функции у подростков, проживающих в регионе с легким йододефицитом // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1. – С. 267–271. [Sukhanov A.V., Rymar O.D., Mustafina S.V., Denisova D.V. Adolescent's cognitive functions condition in region with mild iodine deficiency. Mir nauki, kul'tury, obrazovania. 2013;(1):267–271. (In Russ).]
7. Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 73–82. [Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? Clinical and experimental thyroidology. 2019;15(2):73–82. (In Russ).] Doi: 10.14341/ket10353.

ЧАСТОТА И РИСКИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЛИЦ СТАРШЕ 50 ЛЕТ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

**Мазуренко Е.С., Малютина С.К., Щербакова Л.В., Храпова Ю.В.,
Исаева М.П., Мустафина С.В., Рымар О.Д.**

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН,
Новосибирск, Россия*

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) и остеопороз – хронические заболевания, распространенность которых и связанные с ними осложнения продолжают расти, особенно среди пожилых людей, становясь серьезным финансовым бременем для

здравоохранения. Патологические изменения при СД2 затрагивают все системы, включая опорно-двигательный аппарат и костную ткань. Частота переломов бедра у данной категории больных выше, чем в популяции. В ряде исследований определяют повышение минеральной плотности кости (МПК) у больных СД2 (Lipscombe L. et al., 2007; Vestergaard P. et al., 2009). Однако СД2 внесен в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу как определенный фактор риска остеопоротических переломов (ОП) проксимального отдела бедра (ПОБ) (Мельниченко Г.А. и др., 2017). Остеопороз связан с повышенным риском падений, влекущих за собой переломы, травмы и смертность [1]. Именно при падениях отмечается 95 % всех переломов шейки бедра, 75 % переломов шейки плеча, 95 % переломов луча и 25 % переломов позвонков. Вероятно, у данной категории больных падения являются результатом осложнений СД. Действительно, у лиц с СД существует дополнительный диапазон потенциальных факторов риска: уровень гликемии, частота гипогликемии, ретинопатия, полинейропатия, когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция с ортостатической гипотензией, вестибулярная дисфункция, высокий индекс массы тела и др. Таким образом, определение роли факторов риска ОП у лиц в зависимости от нарушения углеводного обмена (НУО) является актуальным и имеет большое практическое значение в плане профилактики и выбора стратегии лечения.

Цель исследования. Изучить частоту и факторы риска остеопоротических переломов у лиц старше 50 лет в зависимости от нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. Исследование проводилось на материале международного проекта НАРІЕЕ в Новосибирске (Октябрьский и Кировский районы) на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (принципиальные исследователи – проф. С.К. Малютина и академик РАН Ю.П. Никитин). В 2003–2005 гг. был проведен базовый скрининг 9360 мужчин и женщин 45–69 лет. Дизайн исследования: кросс-секционное, ретроспективное и исследование по типу «случай-контроль». Для оценки частоты ОП за последние 12 месяцев и факторов риска ХНИЗ у лиц с переломами и без них в анализ кросс-секционного одномоментного исследования было включено лиц с НУО – 2243, из них с НГН – 1372, без НУО – 5120. С СД2 – 871 и без СД – 6492 человека. Критерии включения: мужчины и женщины 50–69 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и проведение биохимического анализа крови, женщины в постменопаузе. Исключались лица, которым не были определены значения глюкозы плазмы

крови натошак (ГПКН) ($n = 156$); лица моложе 50 лет ($n = 1581$), женщины в репродуктивном периоде ($n = 260$).

При помощи структурированного опросника проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>) проведена оценка социально-демографических данных, сбор информации о распространенности переломов за последние 12 месяцев, наличии СД2, АГ и их лечении, основных факторах риска ХНИЗ (возраст, наличие ожирения, гипергликемии, дислипидемии, продолжительности менопаузы у женщин, табакокурение, потребление алкоголя), распространенность падений за последние 12 месяцев и прием сахароснижающих препаратов, низкое потребление Са в пищу < 1000 мг/сут, прием заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе.

Проведены антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, с расчетом ИМТ), измерение АД. АГ диагностировалась при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (ESC, 2018), и/или приеме гипотензивных препаратов в течение двух последних недель.

Опросник по курению включал информацию о табакокурении в настоящее время и в прошлом. Курящим считался человек, выкуривающий не менее одной сигареты (папиросы) в день. Потребление алкоголя оценивалось с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (Rehm, 1998).

Кровь для биохимического исследования бралась из локтевой вены натошак. Сыворотку хранили в камере при -70 °С. Биохимические исследования выполнены в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, стандартизованной по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение уровней ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих наборов «Bioscop» (Германия) на автоанализаторе KoneLab (США). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле (2) Friedewald W.T. (1972): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС-ЛПВП})$ (мг/дл). Пересчет уровня глюкозы сыворотки крови на ГПКН осуществлялся по формуле (EASD, 2005): $\text{ГПКН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

НУО устанавливали при наличии нарушенной гликемии натошак (НГН) или СД. НГН диагностировали по ГПКН $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 2003). СД устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях ГПКН $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 2003) и/или при нормогликемии у лиц с установленным СД2 в анамнезе и фактом лечения. У лиц

с СД2 в анамнезе длительность СД устанавливали по данным Новосибирского городского регистра больных СД.

Для анализа ассоциации факторов риска ХНИЗ, СД2 и НУО с шансом возникновения переломов были использованы нестандартизованные и мультивариантные стандартизованные модели логистической регрессии.

В 2018 г. для оценки прочностных характеристик кости в исследование включена подгруппа из 122 лиц (19 мужчин (средний возраст $67,2 \pm 7,2$ лет) и 103 женщины (средний возраст $71,4 \pm 6,1$ лет)), сопоставимых по полу и возрасту: «случай» с СД2 – 64 (с ОП – 32, без переломов – 32) «контроль» без СД – 58 лиц (с ОП – 29, без переломов – 29). Исключались лица, имеющие массу тела более 120 кг, принимающие антиостеопоротическую терапию.

Всем проведена DXA на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава РФ на денситометре Hologic Discovery A (Hologic, Inc., США). Измерение МПК и Т-критерия осуществляли в 4 областях скелета (дистальный отдел предплечья, ПОБ справа и слева, поясничный отдел позвоночника (L1-L4)). Согласно критериям ВОЗ, для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет остеопороз устанавливался при Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонений (SD) в ПОБ, либо в позвоночнике на уровне L1-L4, остеопения при Т-критерии $\leq -1,0$ SD и $> -2,5$ SD (Kanis J.A., 2008). По результатам денситометрии всем обследуемым был определен ТКИ при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v3.0.2.0 Medimaps, Merignac, France (<https://www.medimapsgroup.com>). Деградированная микроархитектоника устанавливалась при ТКИ $\leq 1,2$ г/см²; частично деградированная микроархитектоника: $> 1,2$ г/см², но $\leq 1,3$ г/см² и нормальная микроархитектоника: $\geq 1,3$ г/см² (Bousson et al., 2012).

В обследованных группах проведена оценка наличия СД2 в анамнезе (его длительности, сахароснижающей терапии), а также индивидуальной 10-летней вероятности ОП при помощи алгоритма FRAX® (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) без учета денситометрии, с поправкой на Т-критерий по ПОБ (у лиц обоего пола) и ТКИ (у женщин).

Наличие низкоэнергетического перелома устанавливалось по данным анамнеза, если он произошел при падении с высоты собственного роста, либо самопроизвольно при наличии рентгенологического подтверждения. При наличии клинических проявлений компрессионных переломов тел позвонков (жалоб на болевой синдром, снижения роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см за жизнь) проводилась рентгенография грудного отдела позвоночника.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием пакета программ SPSS (v.13.0). Статистическую значимость различий средних показателей для нормально распределенных признаков при наличии двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t); для более чем двух групп – в анализе ANOVA с поправкой Бонферони; для ненормально распределенных признаков – с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки связи факторов риска и их комбинаций с основными ОП использовали метод логистической регрессии (моно- и мультивариантные модели). В моделях использовались непрерывные и категориальные переменные. Относительный риск развития переломов оценивали с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR).

Результаты исследования. Частота остеопоротических переломов среди лиц с НУО, с НГН и с СД2 и без НУО была сопоставима (3,4 %, 3,7 %, 3,0 %, 3,7 % соответственно). У женщин с НУО частота ОП была в 1,6 раза больше, чем у мужчин с НУО ($p = 0,038$). Частота переломов ДОП не различалась у лиц с СД2 и без СД ($p = 0,557$) как для мужчин ($p = 0,191$), так и для женщин ($p = 0,218$).

В 2017–2018 гг. дополнительно обследована случайная подвыборка 574 лиц и оценены результаты 10-летнего наблюдения начатого в 2003–2005 гг. За 10 лет наблюдения ОП случились у 9,6 % (55 человек), женщины указали на переломы в 3 раза чаще, чем мужчины (13,2 % и 4,3 % соответственно) ($p = 0,001$). Лиц с СД2 было 7,5 %, среди них переломы перенесли 9,3 %. Среди 55 лиц с переломами 14,6 % перенесли 2-й повторный ОП за 10 лет наблюдения, что свидетельствует об «остеопоротическом каскаде» переломов. Женщины чаще ломали предплечье ($p = 0,037$), а мужчины чаще переносили переломы другой локализации (ребер) ($p = 0,008$).

Таким образом, частота ОП не различалась в зависимости от НУО ни за 12 месяцев, ни за 3 года, ни за 10 лет наблюдения.

Факторы риска ХНИЗ у лиц старше 50 лет с ОП в зависимости от НУО

При разделении лиц 50–69 лет с переломами на группы с нарушением и без НУО у мужчин с НУО обнаружена положительная ассоциация ХС-ЛПВП крови ($p = 0,001$), падениями в анамнезе ($p = 0,001$) с риском переломов. У женщин с НУО шанс ОП увеличивается в связи

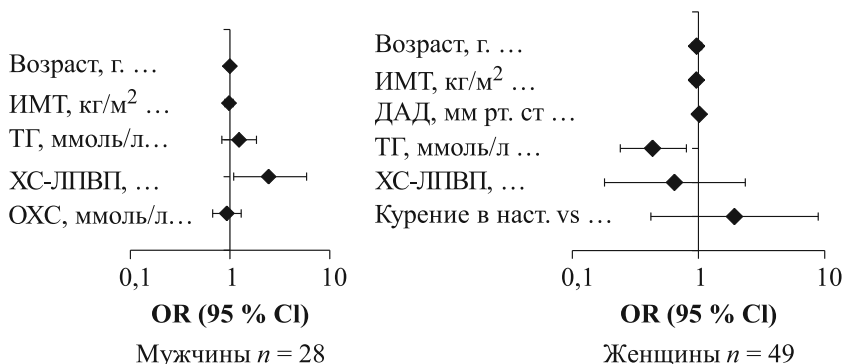


Рис. 1. Ассоциации факторов риска ХНИЗ с ОП за последние 12 месяцев у лиц 50–69 лет с НУО (схема сформирована из серии моделей).

с падением за последние 12 месяцев ($p = 0,001$) и уменьшается при увеличении ТГ ($p = 0,028$) [2, 3, 4] (рисунок 1).

Минеральная плотность кости, трабекулярный костный индекс и 10-летний риск переломов (FRAX®) у лиц 55–84 лет с СД2 и без НУО

Из лиц, обследованных в 2017–2018 гг. ($n = 828$), для определения прочностных характеристик кости в анализ включена подгруппа из 122 человек (средний возраст $70,7 \pm 6,5$ лет) с СД2 – 64, без СД – 58 лиц. Лица с СД2 в подгруппе с ОП и без переломов не различались по уровню гликемии и длительности заболевания ($p = 0,193$, $p = 0,236$ соответственно). Терапию регулярно получали 59,4 % лиц с СД2, преимущественно ПССП (из групп бигуанидов, сульфонилмочевины, и-ДПП-4 и их комбинации). Лица с СД2, указавшие на ОП в анамнезе, имели более высокие значения ИМТ по сравнению с лицами без СД с переломами ($p = 0,049$). У лиц без СД чаще случались переломы ДОП – 72,4 %, чем у лиц с СД2 ($p = 0,047$). Частота повторных переломов у лиц с СД2 и без него не различалась ($p = 0,419$) и составила 21,9 % и 31,0 % соответственно.

Всем респондентам проведена денситометрия. Лица с СД2, указавшие на переломы, имели бóльшие значения Т-критерия (на 0,3–0,7 единицы) во всех обследованных областях скелета, чем лица без диабета с переломами, что согласуется с другими крупными исследованиями (Lipscombe L.L. et al., 2007; Vestergaard P. et al., 2009). У лиц без диабета, имеющих в анамнезе ОП, средние значения Т-критерия в 1/3 запястья, L1-4 и шейке бедра слева были ближе, чем у лиц с СД2

к показателям, характерным для остеопороза. Также в нашем исследовании значения МПК в ДОП были ниже у лиц, указавших на ОП, на 0,3–1,4 SD, чем в крупных костях независимо от НУО. Это позволяет говорить о смещении акцента переломов ПОБ на переломы запястья.

Всем обследованным был определен 10-летний риск переломов по шкале FRAX® и проведена оценка риска переломов по FRAX® с учетом Т-критерия шейки бедренной кости и ТКИ (у женщин $n = 103$). При сравнении групп с СД2 и без диабета, указавших на переломы, различий по FRAX® выявлено не было ($p = 0,416$). Тогда как при пересчете FRAX®с поправкой на Т-критерий, риск у лиц с СД2 был значимо ниже ($p = 0,029$), чем у лиц без СД, которые указали на перелом как для основных переломов, так и для бедра ($p = 0,417$; $p = 0,024$ соответственно). Проведено сравнение риска будущих переломов только у женщин по шкале FRAX® без учета денситометрии, с учетом Т-критерия и ТКИ.

Риск по FRAX® без учета денситометрии относительно переломов бедра во всех группах с СД2 был выше, чем риск по FRAX®с учетом Т-критерия и ТКИ [5, 6].

Таким образом, у лиц без диабета риск переломов по FRAX® с учетом ДРА значимо выше, чем у лиц с СД2, как с переломами, так и без переломов. Однако лица с СД2 имели перелом при больших значениях МПК (на 0,3–0,7 SD по Т-критерию) в позвонках и бедрах в сравнении с лицами без СД и не отличались значимо по ТКИ. Наши результаты не противоречат данным исследований, в которых установлено, что риск перелома при диабете, рассчитанный с помощью FRAX®, эквивалентен риску, подсчитанному при добавлении 10 лет к возрасту или уменьшению Т-критерия на 0,5 SD у лиц без СД (Schwartz A.V. et al., 2011; Ferrary S.L. et al., 2018). Однако оценка ТКИ, по данным литературы, имеет тенденцию быть ниже среди лиц с диабетом, чем в группе контроля (Leslie W.D., 2013). Используя параметр ТКИ, мы не получили достоверной разницы среди обследованных групп, как и в другом российском исследовании (Ялочкина Т.О. и др., 2016).

Заключение. У жителей Новосибирска старше 50 лет частота ОП за последние 12 месяцев составила 3,6 %, переломов ДОП за последние 3 года – 3,9 % и за 10 лет – 9,6 % и была сопоставима у лиц с НУО, НГН, СД2 и без НУО. Женщины чаще переносили ОП, чем мужчины. У женщин преобладали переломы ДОП, у мужчин – переломы ребер. У мужчин с НУО обнаружена положительная ассоциация ООП с падениями в анамнезе и повышением ХС-ЛПВП. У женщин с НУО риск

переломов за 12 месяцев увеличивался при падении в анамнезе и уменьшался при увеличении ТГ. Показатели ГПКН и СД2 не ассоциировались с ОП как у женщин, так и у мужчин. Лица с СД2 в возрасте 55–84 лет имели переломы при больших значениях минеральной плотности кости в ПОБ, в сравнении с лицами без СД2 и не отличались значимо по трабекулярному костному индексу. У лиц с СД2, перенесших ОП, риск, рассчитанный по FRAX®, с учетом МПК, был ниже, чем FRAX®, посчитанный без учета МПК. За 10 лет наблюдения у женщин частота ОП увеличивалась с возрастанием риска по FRAX®, однако мужчины, перенесшие ОП, имели низкий риск по FRAX®.

Практические рекомендации. Рекомендовано у лиц старше 50 лет, независимо от нарушений углеводного обмена, проводить комплексную оценку факторов риска переломов (падения за последние 12 месяцев, табакокурение, потребление Са в пищу < 1000 мг/день, уровень ТГ, ХС-ЛПВП, ОХС сыворотки крови, АД, длительность постменопаузы у женщин) с целью определения индивидуального риска остеопоротических переломов.

Лицам старше 50 лет, независимо от нарушений углеводного обмена, целесообразно проводить профилактику падений. Рекомендации по снижению веса должны включать меры, направленные на сохранение мышечной массы и поддержание баланса.

Лицам с СД2 возможно измерение FRAX® без учета показателей денситометрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом / Е.С. Мазуренко // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 104–107. – DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>
2. Факторы риска остеопоротических переломов дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузе в популяции Новосибирска / Е.С. Мазуренко, С.К. Малютина, Л.В. Щербакова, Ю.И. Рагино, О.Д. Рымар // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 9. – С. 174–179. – DOI:10.32000/2072-1757-2018-9-174-179
3. Переломы дистального отдела предплечья у лиц с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена в популяционной выборке старше 50 лет (Новосибирск) / Е.С. Мазуренко, С.К. Малютина, Л.В. Щербакова, С.В. Мустафина, Т.М. Никитенко, М. Bobak, О.Д. Рымар // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 79–88. – DOI: 10.14341/probl9799

4. Mazurenko E., Rymar O., Shcherbakova L., Mazdorova E., Malyutina S. The risk of osteoporotic forearm fractures in postmenopausal women in a siberian population sample // Journal of Personalized Medicine. 2020. Т. 10. № 3. С. 77.
5. 10-летний риск переломов (FRAX®), минеральная плотность кости и трабекулярный костный индекс у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / Е.С. Мазуренко, О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, Ю.В. Храпова, М.П. Исаева, И.В. Мунц, J. Hubacek, M. Bobak, С.К. Малютина // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 62–68. – DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-62-68>
6. Риск переломов по шкале FRAX® в течение 10 лет у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Е.С. Мазуренко, С.К. Малютина, Л.В. Щербакова, Ю.В. Храпова, М.П. Исаева, О.Д. Рымар // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, – № 10. – С. 76–81. – DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000113

ОГЛАВЛЕНИЕ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ	3
Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Смолина М.О., Астраков С.В., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. СВЯЗЬ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИП 9 (PCSK9) С МЕТАБОЛИЗМОМ УГЛЕВОДОВ	–
Виниченко Д.С., Квиткова Л.В. МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ – НОВЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА.....	4
Воевода С.М., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Стахнева Е.М., Мустафина С.В., Щербакова Л.В. АНАЛИЗ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВ- НЕМ ПРОЛАКТИНА.....	5
Воевода С.М., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Рымар О.Д. СПЕКТР ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ <i>PRL</i> , <i>PRLR</i> , <i>PRLHR</i> У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ.....	6
Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Крымов Э.А. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И РИСК САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЖЕНЩИН. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ОСНОВЕ ПРОГРАММ ВОЗ MONICA, HARPIE	8
Гридчин А.М., Иванощук Д.Е., Тимощенко О.В., Шахтшнейдер Е.В. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ <i>HNF1A</i> , <i>HNF4A</i> , <i>HNF1B</i> У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ.....	9
Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л., Романова Т.И. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕА- ТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧ- НОЙ ЖЕЛЕЗЫ С И БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ	10
Иванощук Д.Е., Овсянникова А.К., Валеев Э.С., Михайлова С.В., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В. НОВЫЙ ВАРИАНТ ДЕЛЕЦИЙ В ГЕНЕ <i>GSK</i> У ПАЦИЕНТА С ДИАБЕ- ТОМ MODY ТИПА 2	11

Иваношук Д.Е., Друк И.В., Овсянникова А.К., Баранова А.А., Михайлова С.В., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В. РЕДКИЙ ВАРИАНТ G319S ГЕНА <i>HNF1A</i> ПРИ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА С РАННИМ НАЧАЛОМ	12
Ильгисонис Е.В., Лисица А.В., Пономаренко Е.А. SCANBIOUS – АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОСНОВАМ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ.....	13
Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Облаухова В.И., Волкова М.В., Рагино Ю.И. ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ	14
Киселева О.И., Арзуманян В.А., Ильгисонис Е.В., Згода В.Г., Поверенная Е.В., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Тутельян В.А., Арчаков А.И., Пономаренко Е.А. ОТРАЖАЕТ ЛИ ПРОТЕОМНОЕ «ЗЕРКАЛО» КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ?	15
Козлова А., Трифонова О.П., Лохов П.Г., Лисица А.В., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Ильгисонис Е.В., Пономаренко Е.А. XCMS-ONLINE ДЛЯ МЕТАБОЛОМИКИ ОЖИРЕНИЯ: ИЗУЧЕНИЕ ПРЯМОГО МС-СПЕКТРА	17
Кручинина М.В., Громов А.А., Баум В.А., Генералов В.М. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ДИЭЛЕКТРОФОРЕЗА ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	18
Мазуренко Е.С., Малютина С.К., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. РИСК ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРЕДПЛЕЧЬЯ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ ДИАБЕТА В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА	19
Мельникова Е.С., Иванова А.А., Рымар О.Д., Максимов В.Н. АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА.....	20
Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В. ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.	21

Мусина Н.Н., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В. СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ И АНЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА.....	24
Мустафина С.В., Рымар О.Д., Симонова Г.И., Bobak M., Малютина С.К. РИСК ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	27
Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Зубарева Д.Ю., Рымар О.Д. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И MODY	28
Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Рымар О.Д. ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ MODY В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ	29
Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Шрамко В.С., Стахнева Е.М., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Рагино Ю.И. МАРКЕРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	30
Рымар О.Д., Щербакова Л. В., Щетинина А.О., Малютина С.К., Мустафина С.В. ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН С СД2 ЗА 14-ЛЕТНИЙ НАБЛЮДАЕМЫЙ ПЕРИОД (2003–2017 ГГ.)	31
Рымар О.Д., Щербакова Л. В., Щетинина А.О., Малютина С.К., Мустафина С.В. РИСК ФАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ЗА ПЕРИОД 2003–2017 ГГ.....	32
Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКОМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ	34

Серикбаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА, ГЛЮТАТИ- ОНПЕРОКСИДАЗЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИД- НОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С ГИПОТИРЕОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИ- АРАЛЬЕ.	35
Серикбаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИ- ОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН БЕЗ НАРУШЕ- НИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С ГИПОТИРЕОЗОМ ...	36
Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Воевода М.И. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА <i>CEL</i> У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОТИПОМ MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY).	38
Шрамко В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М., Волкова М.В., Рагино Ю.И. ИЗУЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ИХ АССОЦИА- ЦИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЛИПОПРОТЕИН- АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 У БОЛЬНЫХ С ВИСЦЕ- РАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.	39
РАБОТЫ В ОБЛАСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ НИИТПМ – ФИЛИАЛА ИЦИГ СО РАН.	41
ГЛАВА ИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ MODY»: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВ MODY.	49
Мустафина С.В., Симонова Г.И., Воевода М.И., Щербакова Л.В., Малютина С.К., Рымар О.Д. ШКАЛА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ДЛЯ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ 45–69 ЛЕТ.	57
Рымар О.Д., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Алферова В.И., Денисова Д.В., Мустафина С.В. ОЦЕНКА ЙОДНОГО СТАТУСА ЖИТЕЛЕЙ Г. НОВОСИБИРСКА.	60
Мазуренко Е.С., Малютина С.К., Щербакова Л.В., Храпова Ю.В., Исаева М.П., Мустафина С.В., Рымар О.Д. ЧАСТОТА И РИСКИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЛИЦ СТАРШЕ 50 ЛЕТ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.	65

Научное издание

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ:
СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ И ТЕХНОЛОГИИ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Материалы конференции с международным участием

26–27 ноября 2020 года, Новосибирск

Корректор *В.В. Борисова*
Дизайн обложки *В.Ю. Антонов*
Компьютерная верстка *Н.М. Райзвих*

Подписано в печать 19.11.2020. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 4,5. Уч.-изд. л. 3,2. Тираж 100 экз. Заказ № 173.

ФГУП «Издательство СО РАН»
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Отпечатано во ФГУП «Издательстве СО РАН»
E-mail: psb@sibran.ru
тел. (383) 330-80-50
Интернет-магазин <http://www.sibran.ru>