

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

УДК 631.523:616.1



## СКРЫТОЕ БРЕМЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧАСТЬ 1: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.С. Юдин<sup>1</sup>, А.А. Мамчур<sup>1</sup>, М.В. Иванов<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>1</sup>, Д.А. Каштанова<sup>1✉</sup>, В.В. Даниэль<sup>1</sup>, С.И. Митрофанов<sup>1</sup>, А.А. Кескинов<sup>1</sup>, Л.П. Кузьмина<sup>2</sup>, С.М. Юдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности в РФ. Существующие программы ориентированы на лечение манифестных ССЗ, в то время как оценка распространенности генетических факторов риска (кардиогерминальных вариантов) остается недостаточной.

**Цель.** Оценка распространенности патогенных и вероятно патогенных (P/LP) кардиогерминальных вариантов среди населения РФ на репрезентативной выборке.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на образцах из выборки базы данных популяционных частот (GDB) ЦСП ФМБА России, 116 794 участников из 86 регионов РФ. Проведено полногеномное секвенирование (WGS, покрытие >30x) ДНК (база данных ФГБУ «ЦСП» ФМБА России). Поиск и аннотация патогенных и вероятно патогенных (P/LP) вариантов в 37 генах, ассоциированных с ССЗ, выполнены на основе ClinVar. Статистический анализ проведен с использованием Python (v3.9.12).

**Результаты.** P/LP-варианты в 26 генах выявлены у 0,98% (1152) участников (суммарная частота аллелей 0,49%, 424 уникальных варианта). Распространенность по группам патологий: гиперхолестеринемия — 0,1704%, структурные нарушения — 0,2218%, нарушения ритма — 0,1040%. Наиболее частый вариант — rs5742904 (ген *APOB*; 0,0545%). При строгом учете только вариантов с использованием уровня доказательности «проверено экспертной комиссией» (уровень A) распространенность составила 0,14%. Установлены значимые географические различия (321–6250 носителей на 100 тыс. населения), максимум — в Чеченской Республике, Республике Хакасия, Брянской области. Не обнаружено статистически значимого снижения доли носителей в возрастной группе старше 75 лет, что подтверждает низкую пенетрантность вариантов в целом. При этом внутри группы старше 75 лет среди женщин наблюдали большее число носителей, чем среди мужчин ( $p = 0,013$ ), что может свидетельствовать о большем эффекте данных вариантов на мужчин-носителей.

**Выводы.** Исследование впервые выявило значимое «скрытое бремя» P/LP кардиогерминальных вариантов (~1% носителей) в российской популяции. Существенные географические различия подчеркивают важность регионального подхода к планированию ресурсов здравоохранения. Отсутствие общего снижения носительства у пожилых в сочетании с половыми различиями в возрастной динамике для отдельных групп патологий подчеркивает роль модифицирующих факторов и различной пенетрантности. Полученные данные критичны для развития превентивной кардиогенетики и оптимизации системы профилактики ССЗ в РФ.

**Ключевые слова:** хронические неинфекционные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; герминальные генетические варианты; полногеномное секвенирование; патогенный вариант; вероятно патогенный вариант

**Для цитирования:** Юдин В.С., Мамчур А.А., Иванов М.В., Николаева Е.А., Каштанова Д.А., Даниэль В.В., Митрофанов С.И., Кескинов А.А., Кузьмина Л.П., Юдин С.М. Скрытое бремя хронических неинфекционных заболеваний. Часть 1: распространенность герминальных вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди населения Российской Федерации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

**Финансирование:** исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 5 от 28.12.2020, протокол № 2 от 01.06.2021). Для создания базы данных популяционных частот (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России от всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проведенном в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

**Потенциальный конфликт интересов:** С.М. Юдин — член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций», А.А. Кескинов — научный редактор журнала «Медицина экстремальных ситуаций», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Каштанова Дарья Андреевна [DKashtanova@cspfmba.ru](mailto:DKashtanova@cspfmba.ru)

**Статья поступила:** 06.08.2025 **После доработки:** 06.10.2025 **Принята к публикации:** 29.10.2025 **Online first:** 12.12.2025

# HIDDEN BURDEN OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES. PART 1. PREVALENCE OF GERMLINE VARIANTS ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN RUSSIAN POPULATION

Vladimir S. Yudin<sup>1</sup>, Aleksandra A. Mamchur<sup>1</sup>, Mikhail V. Ivanov<sup>1</sup>, Ekaterina A. Nikolaeva<sup>1</sup>, Daria A. Kashtanova<sup>1,2</sup>, Veronika V. Daniel<sup>1</sup>, Sergey I. Mitrofanov<sup>1</sup>, Anton A. Keskinov<sup>1</sup>, Lyudmila P. Kuzmina<sup>2</sup>, Sergey M. Yudin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

**Introduction.** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality in the Russian Federation. Existing healthcare programs are primarily focused on the treatment of manifest CVD, while the prevalence of genetic risk factors (cardio-germline variants) remains understudied.

**Objective.** Assessment of the prevalence of pathogenic and likely pathogenic (P/LP) cardio-germline variants in Russian population based on a representative sample.

**Materials and methods.** The study was conducted using samples from the Genetic Database (GDB) cohort of the Centre for Strategic Planning (FMBA of Russia), comprising 116,794 participants from 86 Russian regions. Whole-genome sequencing (WGS, coverage >30x) of DNA was performed (database of the Centre for Strategic Planning FMBA of Russia). The search and annotation of pathogenic and likely pathogenic (P/LP) variants in 37 genes associated with CVD were performed based on ClinVar. Statistical analysis was conducted using Python (v3.9.12).

**Results.** P/LP variants in 26 genes were identified in 0.98% (1152) of participants (cumulative allele frequency 0.49%, 424 unique variants). The prevalence by disease groups was as follows: hypercholesterolemia — 0.1704%, structural abnormalities — 0.2218%, arrhythmias — 0.1040%. The most frequent variant was rs5742904 (*APOB* gene, 0.0545%). When strictly considering only variants with the “reviewed by expert panel” level of evidence (Level A), the prevalence was 0.14%. Significant geographical variations were observed (ranging 321–6250 carriers per 100,000 population), with the highest frequencies in the Chechnya, Khakassia, and Bryansk Oblast. No statistically significant decrease in the proportion of carriers was found in the age group over 75 years, confirming the generally low penetrance of these variants. However, within the group over 75 years, a higher number of carriers was observed among female compared to male subjects ( $p = 0.013$ ), which may indicate a greater effect of these variants on male carriers.

**Conclusions.** The study has identified for the first time a significant “hidden burden” of P/LP cardio-germline variants (~1% carriers) in the Russian population. The substantial geographical variations underscore the importance of a regional approach to healthcare resource planning. The absence of an overall decrease in carrier frequency among the elderly, combined with sex-specific differences in age-related dynamics for certain disease groups, highlights the role of modifying factors and variable penetrance. The data obtained are critical for the development of preventive cardiogenetics and the optimization of the CVD prevention system in Russia.

**Keywords:** chronic non-communicable diseases; cardiovascular diseases; germline genetic variants; whole-genome sequencing; pathogenic variant; likely pathogenic variant

**For citation:** Yudin V.S., Mamchur A.A., Nikolaeva E.A., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Daniel V.V., Mitrofanov S.I., Keskinov A.A., Kuzmina L.P., Yudin S.M. Hidden burden of chronic non-communicable diseases. Part 1. Prevalence of germline variants associated with cardiovascular diseases in Russian population. *Extreme Medicine*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-370>

**Funding:** the study was carried out without sponsorship.

**Compliance with the ethical principles:** the study was approved by the Local Ethical Committee of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia (Minutes No. 5 of 28.12.2020; Minutes No. 2 of 01.06.2021). For the creation of the Genetic Database (GDB) of the Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, voluntary informed consent for participation in the study was obtained from all participants. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

**Potential conflict of interest:** Sergey M. Yudin is a member of the editorial board of *Extreme Medicine*; Anton A. Keskinov is the scientific editor of *Extreme Medicine*. The other co-authors declare no conflict of interest.

✉ Daria A. Kashtanova [DKashtanova@cspfmba.ru](mailto:DKashtanova@cspfmba.ru)

**Received:** 6 Aug. 2025 **Revised:** 6 Oct. 2025 **Accepted:** 29 Oct. 2025 **Online first:** 12 Dec. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиологические заболевания являются одной из основных проблем здравоохранения Российской Федерации в настоящий момент. На протяжении длительного времени они остаются одной из ведущих причин смерти населения<sup>1</sup>. Только в 2023 году смертность от различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 556,7 человека на 100 тыс. населения. С целью сохранения и продления жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с 2019 г. активно реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», который вошел с 1.01.2025 в новый Национальный

проект «Продолжительная и активная жизнь». Однако эти программы направлены на борьбу с уже верифицированными ССЗ, а для превентивных действий важна оценка не только распространенности самих ССЗ, но и факторов риска их развития, что является не менее актуальной задачей современной эпидемиологии. Традиционно для оценки бремени ССЗ на население страны используются клинические данные и информация об образе жизни. Однако в случае сердечно-сосудистых заболеваний немаловажную роль при определении риска играет генетическая предрасположенность человека к ним [1].

Поиск генетических вариантов, связанных с развитием хронических неинфекционных заболеваний

<sup>1</sup> Смертность от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения). URL: <https://fedstat.ru/indicator/55382> (дата обращения: 21.07.2025).

(ХНИЗ) в целом и ССЗ в частности — это отдельная сложная задача медицинской генетики. Однако с развитием технологий секвенирования информации о связи отдельных полиморфизмов с различными клиническими состояниями становится все больше. Для стандартизации оценки выявляемых генетических вариантов в 2015 г. Американская коллегия медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциация молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) разработали пятиуровневую систему классификации [2]. Критерии ACMG/AMP учитывают различные данные (семейная сегрегация, компьютерные предсказания функционального эффекта, данные из надежных источников) и относят вариант к категориям: патогенный (pathogenic, P), вероятно патогенный (likely pathogenic, LP), вариант неопределенной значимости (variant of uncertain significance, VUS), вероятно доброкачественный (likely benign, LB) или доброкачественный (benign, B). Эти рекомендации стали мировым стандартом, и для их автоматизации предложены многочисленные вычислительные подходы [3].

В настоящее время уже известно значительное количество кардиогерминальных генов, их условно можно поделить на кластеры по характеру ССЗ, с которыми они ассоциированы. Анализ наличия некоторых из них у пациентов даже вошел в клиническую практику при проведении дифференциальной диагностики. Так, скрининг *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* рекомендован как приложение первого уровня при диагностике семейной гиперхолестеринемии [4]. У четверти лиц с удлиненным QT (QTc > 480 мс) выявлены либо редкие моногенные варианты (3,4%), либо высокий полигенный риск (21%), а варианты *KCNQ1* и *KCNH2* значимо удлиняют QTc [5]. Варианты титина (*TTN*) ассоциированы с ремоделированием сердца у здоровых и повышают риск дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП) и смерти приблизительно в 2,2 раза [6]. Однако у большинства носителей этих событий не происходит, что указывает на особую роль триггеров, которыми могут выступать различные события из жизни человека, например беременность или химиотерапия, а также высокая физическая нагрузка (например, в случае внезапной сердечной смерти спортсменов).

Таким образом, одного наличия генетического варианта недостаточно для однозначного предсказания риска развития ССЗ: большая часть известных на данный момент патогенных и вероятно патогенных вариантов обладают низкой пенетрантностью. Тем не менее информация о наличии генетических факторов риска может привести к формированию более здорового образа жизни со стороны пациента. Не менее важной эта информация является и для системы здравоохранения: представления о генетическом бремени, которое несет на себе население конкретного региона, позволяет спрогнозировать возможный уровень заболеваемости и учесть соответствующую кадровую и финансовую нагрузку. Данный факт делает особенно актуальными исследования на стыке эпидемиологии и генетики, которые позволяют оценить

распространенность патогенных генетических вариантов как на уровне отдельных регионов, так и на уровне целого государства.

Большинство клинических исследований генов наследственных сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день включали пациентов и семьи с уже имеющимися патологиями. В исследованной [7] когорте пациентов (более 8500), направленных на катетеризацию сердца, у 4,5% лиц выявлены патогенные / вероятно патогенные (P/LP) варианты в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями, аритмиями, аортопатиями и семейной гиперхолестеринемией. Однако включение в исследование только людей с уже развившимися сердечно-сосудистыми патологиями не позволяет достоверно оценивать пенетрантность генов, ассоциированных с ССЗ. Стало понятно, что необходимы исследования популяционных когорт без выявленных клинических симптомов ССЗ. И подобные исследования уже активно проводятся в мире. Так, популяционный скрининг 21 846 участников без предшествующих показаний к генетическому тестированию ССЗ (eMERGE-III) выявил 0,6% носителей P/LP-вариантов генов аритмий; у части из них (0,05%) диагноз установлен только после генетического теста, а функциональные исследования помогли переклассифицировать VUS [8].

Цель исследования — оценка распространенности патогенных и вероятно патогенных (P/LP) кардиогерминальных вариантов среди населения РФ на репрезентативной выборке.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемая выборка

Данное исследование является продолжением масштабного эпидемиологического проекта по изучению распространенности генетических вариантов, ассоциированных с риском развития хронических, в том числе кардиологических заболеваний среди популяции взрослого населения 86 субъектов Российской Федерации, инициированного в 2019 г. ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. Исследование проведено на основе популяционной выборки из базы данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации (GDB) ФГБУ «ЦСП» ФМБА России<sup>2</sup>.

Итоговая рандомизированная репрезентативная выборка включала 116 794 человека из 86 субъектов Российской Федерации. Демографическая характеристика участников (половозрастное распределение) представлена на рисунке 1. Медианный возраст для мужчин составил 51 [22; 73] год, для женщин — 51 [23; 75] год.

### Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК из образцов цельной крови проведено при помощи набора MagAttract HMW DNA Kit (Qiagen, Германия) с использованием роботизированной станции. Подготовку полногеномных библиотек проводили при помощи набора Illumina DNA Prep

<sup>2</sup> База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБА России. Версия приложения 1.1.3 от 17.03.2025. Версия базы 59.1 от 3.10.2024. URL: <https://gdbpop.nir.cspfm.ru/> (дата обращения: 01.08.2025).

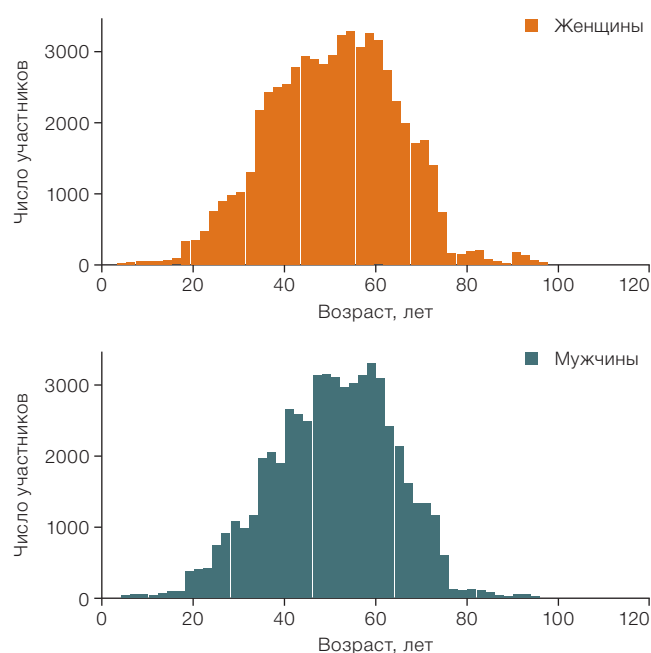


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 1. Половозрастное распределение участников исследования**

(Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Полногеномное секвенирование проводили на приборе Illumina NovaSeq 6000, используя набор реагентов S4 на 300 циклов (Illumina, США) для парно-концевых прочтений 2×150 п.о. На этапе демультипликации данные секвенирования в формате BCL конвертировались в формат FASTQ программой Illumina bcl2fastq v2.20. Для контроля качества секвенирования использовалась программа Illumina Sequencing Analysis Viewer v2.4.7, для контроля качества прочтений (формат FASTQ.GZ) — биоинформатический инструмент FastQC v0.11.9. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе «Dragen Bio-IT» (Illumina, США). Контроль качества выравниваний (в формате BAM) выполнялся с помощью DRAGEN, FastQC v0.11.9, samtools v1.13 и mosdepth v0.3.1. Все образцы успешно прошли контроль качества по ключевым метрикам, в том числе по количеству дублированных прочтений на геном, по количеству невыровненных прочтений и т.п. Итоговое среднее покрытие по геному для каждого образца составило не менее 30х. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или коротких вставок/делеций (до 50 п.о.) проводили с использованием «Strelka2» [9]; были отобраны варианты, прошедшие «PASS» фильтр.

#### Поиск патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В исследуемой выборке был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с патологиями сердечно-сосудистой системы на основании базы данных ClinVar.

Для аннотации полученного перечня вариантов использовали следующие уровни доказательности взаимосвязи между генетическим вариантом и развитием соответствующего фенотипа, предлагаемые ClinVar (в порядке убывания):

- «Практическое руководство» (Practice guideline) Наивысший уровень. Интерпретация основана на официальных клинических рекомендациях авторитетных профессиональных сообществ. Наиболее достоверные данные для принятия врачебных решений.
  - «Проверено экспертной комиссией» (Expert panel) Очень высокий уровень. Вариант был тщательно оценен и утвержден независимой группой экспертов (например, в рамках консорциума ClinGen). Также является крайне надежным основанием для клинических действий.
  - «Критерии предоставлены несколькими заявителями» (Multiple submitters) Высокая надежность. Несколько лабораторий независимо друг от друга пришли к одинаковой интерпретации варианта, и конфликтующих данных нет. Это надежный признак для использования в практике.
  - «Критерии предоставлены одним заявителем» (Single submitter) Умеренная надежность. Интерпретация исходит только от одной лаборатории или исследовательской группы. Такие данные требуют осторожности и проверки через научные публикации или другие источники.
  - «Критерии утверждения не предоставлены» (No assertion provided) Низкая надежность. Заявитель предоставил информацию о варианте, но не дал никакой клинической интерпретации. Эти сведения не должны использоваться для принятия клинических решений.
- Поиск вариантов проводился в 37 генах, перечисленных в обзоре Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) от 2021 г. [10] и связанных со следующими типами ССЗ: аортопатии; аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; дилатационная кардиомиопатия; синдром Элерса – Данлоса; семейная гиперхолестеринемия; гипертрофическая кардиомиопатия; синдром удлиненного интервала QT 1, 2 и 3 типов; синдром Бругада. Таким образом, поиск вариантов проводился в следующих генах: *FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYH11, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, RYR2, CASQ2, TRDN, TNNT2, LMNA, FLNC, TTN, BAG3, DES, RBM20, TNNC1, COL3A1, LDLR, APOB, PCSK9, MYH7, MYBPC3, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A*.

#### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных и визуализация результатов производилась с использованием языка Python (v3.9.12). Межгрупповое сравнение числа носителей генетических вариантов проводилось с использованием критерия хи-квадрат.



## РЕЗУЛЬТАТЫ

## Результаты аннотации вариантов, ассоциированных с ССЗ

В рассматриваемой выборке были найдены носители патогенных и вероятно патогенных вариантов в 26 генах (из 37 рассмотренных), ассоциированных с различными ССЗ, а именно: гиперхолестеринемией (*APOB*, *LDLR*), структурными нарушениями сердца и сосудов (*BAG3*, *COL3A1*, *DES*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *FBN1*, *FLNC*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH11*, *MYH7*, *MYL2*, *PKP2*, *PRKAG2*, *TMEM43*, *TNNI3*, *TPM1*, *TTN*) и нарушениями ритма и проводимости (*CASQ2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *TRDN*). Хотя бы один вариант в этих генах был обнаружен у 1152 (0,98%) участников. Число найденных уникальных вариантов составило 424, их суммарная частота во всей выборке составляла 0,49%. Наиболее часто встречался вариант rs5742904 (NC\_000002.12:g.21006288C>T) в гене *APOB*, его частота составила 0,0545%, что по данным GDB приблизительно совпадает с частотами, полученными в других мировых проектах (частота в gnomAD v4.1.0 — 0,042%, частота в ALFA — 0,0441%, статистически значимых различий от населения РФ не обнаружено). Частота вариантов, связанных с развитием гиперхолестеринемии, составила 0,1704%, структурных нарушений

сердца и сосудов — 0,2218%, нарушений ритма и проводимости — 0,1040%.

Распределение найденных вариантов по уровням доказательности представлено на рисунке 2А. Как можно отметить, ни один из найденных вариантов не имел уровень «практическое руководство».

В зависимости от выбранного уровня доказательности изменялась как общая доля носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов, так и доля носителей вариантов, ассоциированных с конкретной кардиопатологией. Так, варианты уровня А (только варианты с уровнем доказательности «проверено экспертной комиссией») имели суммарно 0,14% человек, уровня В (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией» и «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет») — 0,8%. Уровень С (варианты с уровнями доказательности «проверено экспертной комиссией», «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», «критерии предоставлены одним заявителем») характерен для 0,95% человек. Уровень D включал все варианты и был характерен для 0,99% человек (вся группа носителей патогенных и вероятно патогенных вариантов). Распределение носителей по группам вариантов в соответствии с уровнем доказательности и ассоциированными кардиопатологиями представлено на рисунке 2В.

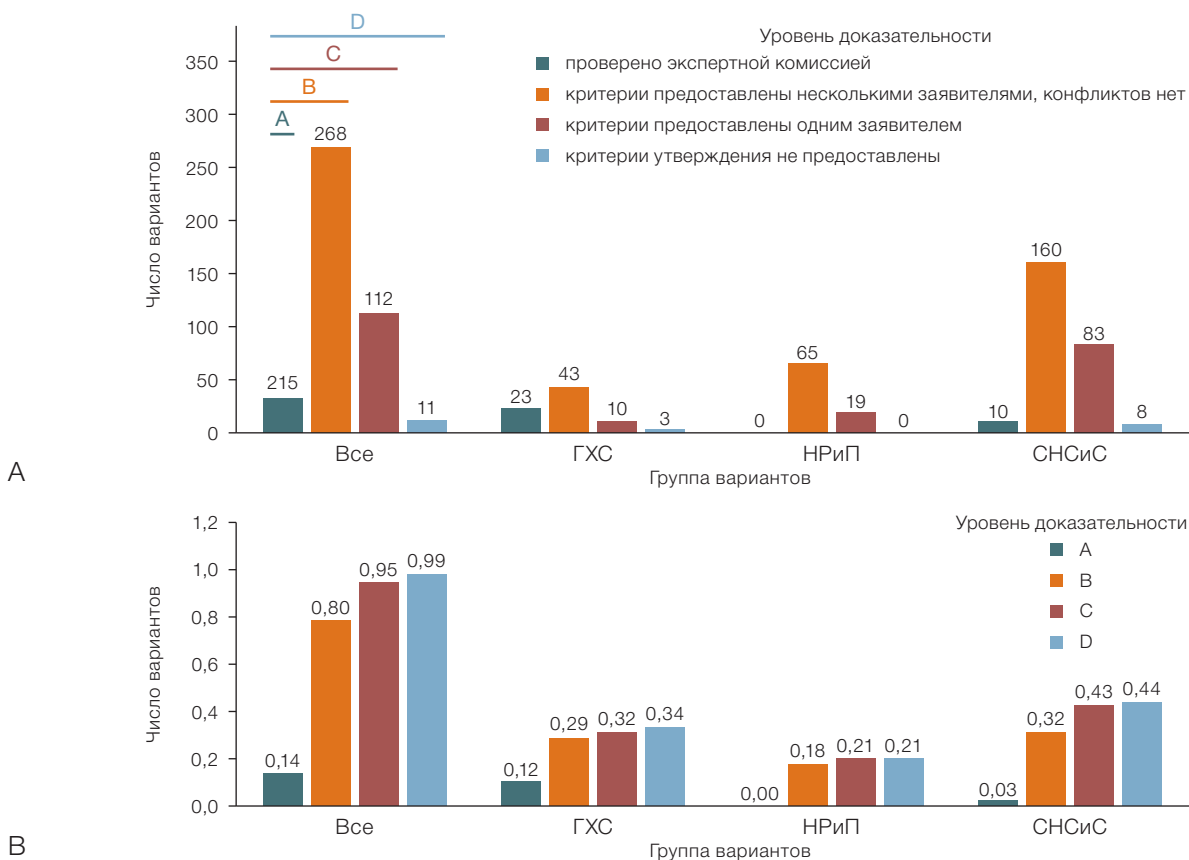


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 2. Аннотация найденных вариантов в соответствии с уровнем доказательности:** А — число найденных вариантов с соответствующим уровнем доказательности в каждой группе кардиопатологий; В — доля носителей вариантов, соответствующих различным кардиопатологиям, при разных уровнях доказательности; ГХС — гиперхолестеринемия; НРИП — нарушения ритма и проводимости; СНСиС — структурные нарушения сердца и сосудов

Отметим, что наибольшее число вариантов имело уровень доказательности «критерии предоставлены несколькими заявителями, конфликтов нет», в связи с чем именно при переходе от уровня А к уровню В наблюдался наиболее резкий рост числа носителей. Добавление дополнительно менее доказанных вариантов незначительно увеличивало общую долю людей.

Важно отметить, что распространенность патогенных и вероятно патогенных вариантов среди населения обычно имеет возрастную динамику. Предполагается, что носительство данных генетических вариантов должно негативно влиять на выживаемость и шанс достижения старческого возраста. Однако в проведенном нами анализе (рис. 3) обнаруживали некоторые противоречия высказанной гипотезе. Так, доли носителей P/LP-вариантов вне зависимости от кардиопатологии, с которой они ассоциированы, изменялись при переходе от одной возрастной группы к другой незначительно со статистической точки зрения.

Более того, мы наблюдали хоть и статистически незначимое, но повышение доли носителей

кардиогерминальных вариантов в наиболее старшей возрастной категории (старше 75 лет) относительно остальных (рис. 3). В особенности это заметно для генетических вариантов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией: в данном случае  $p$ -value при межгрупповом сравнении находилось вблизи порога статистической значимости ( $p$ -value = 0,065).

Продолжая анализ, мы рассмотрели возрастную динамику носительства кардиогерминальных вариантов отдельно среди мужчин и женщин. Для вариантов, ассоциированных с гиперхолестеринемией, была показана статистически значимая связь с возрастом для женщин ( $p$ -value = 0,013). При этом именно для них характерен значительный рост частоты носительства в группе старше 75 лет. Как и в других группах, для женщин старше 75 лет характерны преимущественно герминальные варианты в гене *APOB*. Среди мужчин же в этой группе доля носителей аналогичных вариантов радикально падает: с 0,4% в возрасте 60–74 года до 0,12% в возрасте старше 75 лет (не является статистически значимым,  $p$ -value = 0,095).

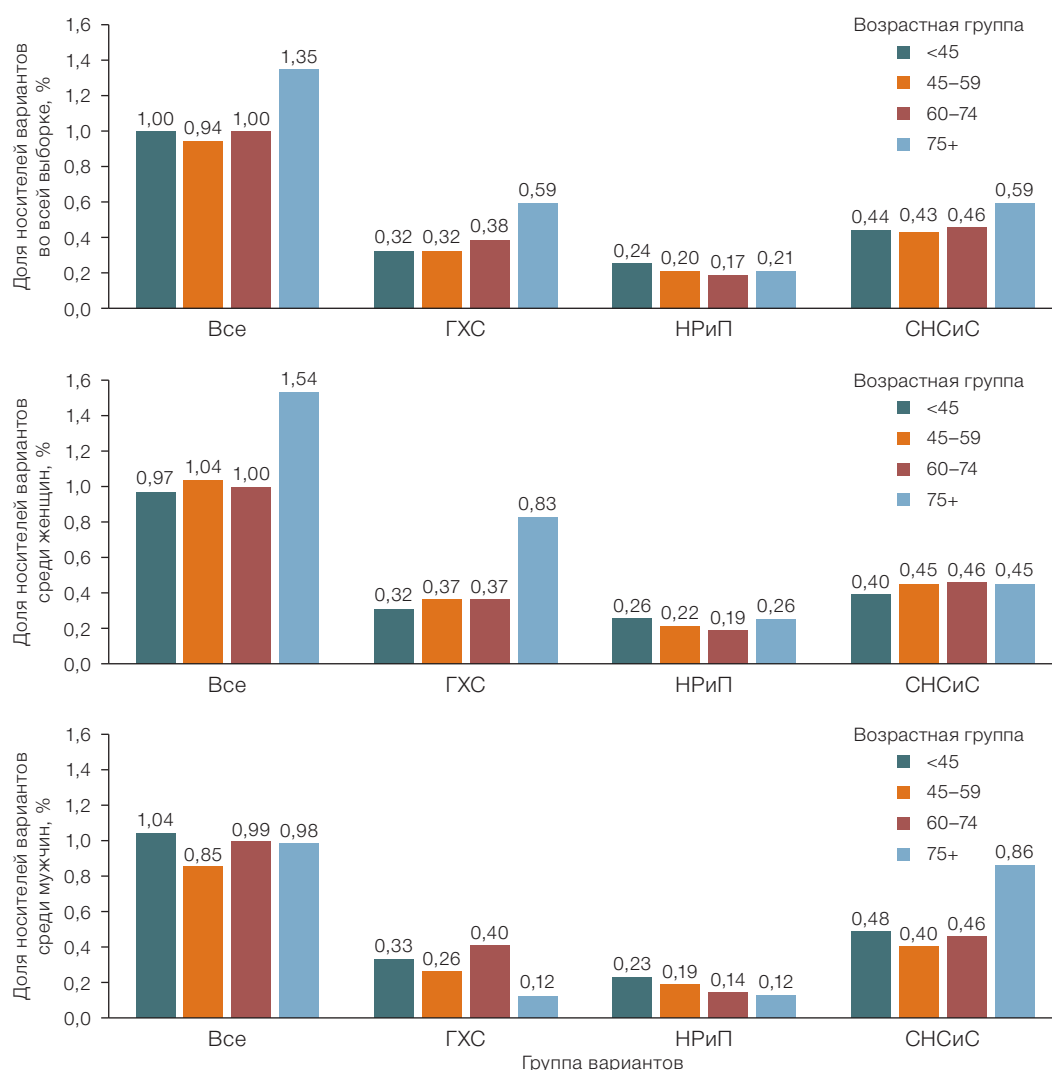


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 3. Изменение доли носителей кардиогерминальных вариантов в разных возрастных группах во всей выборке и отдельно среди мужчин и среди женщин:** ГХС — гиперхолестеринемия; НРиП — нарушения ритма и проводимости; СНСиС — структурные нарушения сердца и сосудов

### Анализ распределения патогенных и вероятно патогенных вариантов по субъектам Российской Федерации

Распространенность кардиогерминальных вариантов связана не только с возрастом, но и с географическим распределением населения России (рис. 4). Проведенный анализ позволил составить карту встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов в различных регионах Российской Федерации. Наибольшей частотой характеризуются Чеченская Республика (6250 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Хакасия (2857 вариантов на 100 тыс. населения), Брянская область (2632 варианта на 100 тыс. населения), Курганская область (2532 варианта на 100 тыс. населения), Мурманская область (2297 вариантов на 100 тыс. населения). Наименьшей частотой — Новгородская область (472 варианта на 100 тыс. населения), Псковская область (437 вариантов на 100 тыс. населения), Республика Крым (407 вариантов на 100 тыс. населения), Архангельская область (367 вариантов на 100 тыс. населения), Амурская область (321 вариант на 100 тыс. населения). В Москве распространенность кардиогерминальных вариантов составила 1097 вариантов на 100 тыс. населения. Общепопуляционная частота — 992 варианта на 100 тыс. населения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное масштабное исследование на стыке эпидемиологии и генетики позволило оценить распространенность патогенных / вероятно патогенных

(P/LP) вариантов в некоторых генах, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в репрезентативной выборке населения России ( $n = 116\,794$ ). Включение 86 субъектов РФ позволило получить картину, отражающую генетическое разнообразие огромной и этнически неоднородной страны, в отличие от исследований в отдельных регионах или клинических центрах. Включение в исследование людей без предварительного отбора по кардиологическим диагнозам дает оценку «скрытого» генетического бремени в популяции, выявляя бессимптомных носителей, которых клинический скрининг обычно пропускает. Подобные исследования создают фундаментальную основу для понимания популяционного риска наследственных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России, необходимую для планирования профилактических программ и распределения ресурсов здравоохранения.

Выявление 0,99% (или ~0,14% при самом строгом критерии уровня A) носителей P/LP-вариантов в 26 генах, связанных с ССЗ, среди клинически неотобранной популяции подтверждает наличие значительного «скрытого» генетического бремени ССЗ в России. Это соответствует данным международных биобанков (например, eMERGE-III [11]) и подчеркивает, что значительная часть носителей высокого генетического риска (оценочно более 90%) является бессимптомной на момент обследования, все равно оставаясь в группе риска развития фатальных исходов [12]. При этом некоторые особенно редкие генетические варианты могут быть потенциально упущены в рамках данного исследования, о чем в том числе свидетельствует отсутствие в итоговом перечне одиннадцати из изначально рассматриваемых генов.

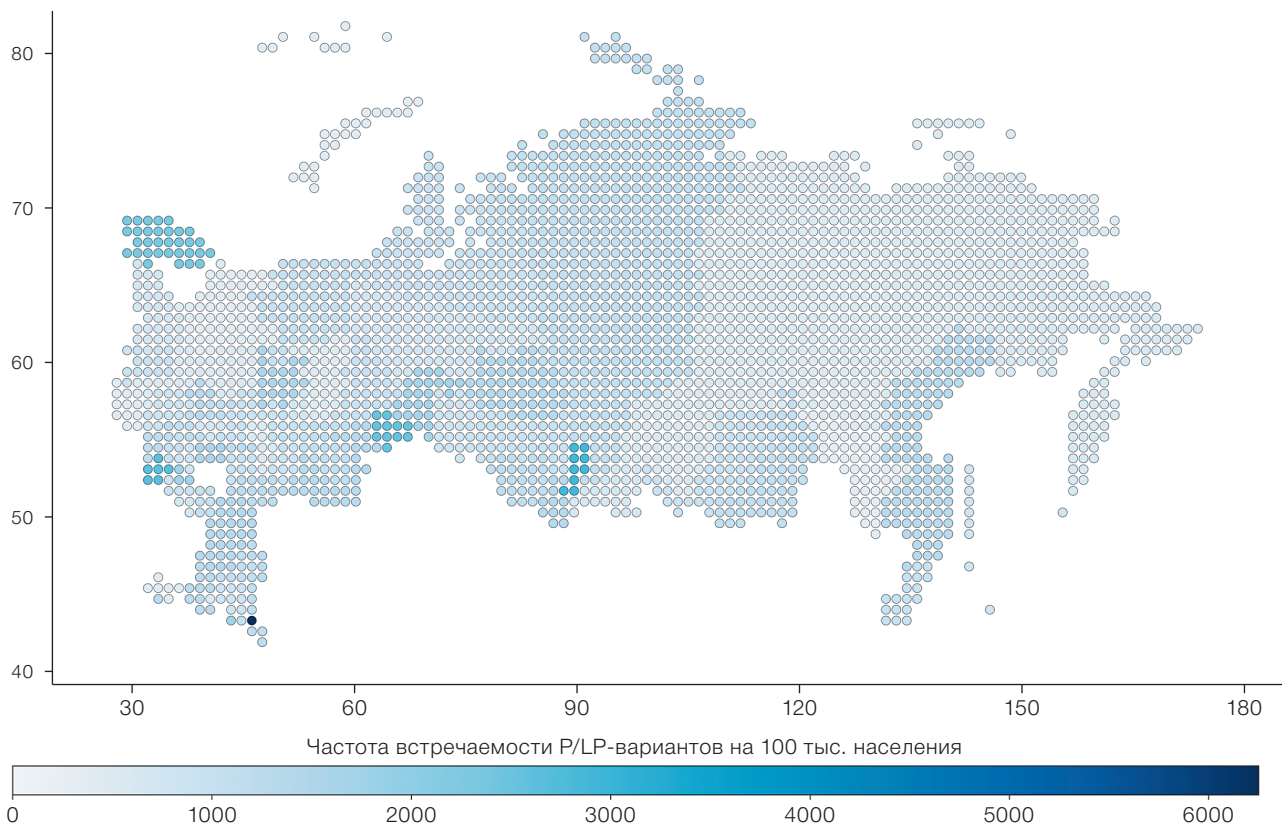


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

**Рис. 4.** Карта распространенности кардиогерминальных вариантов среди населения Российской Федерации

Исследование выявило существенные географические различия в распространенности кардиогерминальных вариантов (от 321 до 6250 на 100 тыс. населения). Эта вариабельность, вероятно, отражает этническое разнообразие РФ и возможный «эффект основателя», то есть повышенную частоту специфических патогенных вариантов, унаследованных от общего предка, или патогенные варианты, редкие или отсутствующие в других популяциях. Несмотря на большой общий объем выборки, некоторые регионы оказались представлены относительно небольшим размером выборки, поэтому статистические флуктуации при анализе частот в них могут быть заметнее. Регионы, жители которых чаще являются носителями патогенных вариантов, могут нуждаться в усиленных ресурсах для генетического тестирования, консультирования и кардиологического наблюдения.

Отсутствие статистически значимого снижения доли носителей P/LP-вариантов в старших возрастных группах (старше 75 лет) служит убедительным подтверждением низкой пенетрантности большинства известных кардиогерминальных вариантов. Наличие патогенной аллели является не единственным условием для развития болезни. Ее манифестация зависит от сложного взаимодействия генетических и негенетических факторов (возраст, пол, образ жизни, стресс, инфекции, прием лекарств и наличие различных триггеров).

Высокая доля носителей кардиогерминальных вариантов среди женщин в этой возрастной группе указывает на значительно большую устойчивость женщин к данному фактору риска по сравнению с мужчинами. Более высокий риск развития гиперхолестеринемии и следующих за ней ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у мужчин часто отмечается в научном сообществе, особенно в контексте СГ [13, 14]. И хотя различия в носительстве P/LP-вариантов, связанных с гиперхолестеринемией, у мужчин и женщин объяснимы, само повышение доли носителей среди женщин с возрастом вызывает вопросы. У данного наблюдения есть два основных объяснения. Первое связано с молекулярными механизмами, лежащими в основе гиперхолестеринемии, а именно накоплении липидов и в особенности ЛПНП-холестерина. Носители P/LP-вариантов, ассоциированных с гиперхолестеринемией, склонны к усиленному накоплению холестерина, что может привести к развитию атеросклеротических повреждений при наличии соответствующих триггеров со стороны образа жизни. Однако в том случае, если человек сумел избежать развития заболевания в определенном возрасте, при достижении старости

подобные механизмы могут оказаться, напротив, прогностическими по отношению ко многим состояниям. Так, ранее нами была показана связь повышенного индекса массы тела и уровня липидов с благополучным фенотипом старения у долгожителей [15].

Второе же объяснение связано с географическим распределением выборки пожилых людей. По данным Росстата, пожилое население распространено в нашей стране неоднородно: в Москве и близлежащих регионах доля населения старше 65 лет составляет более 20%, тогда как на Дальнем Востоке и в республиках Северного Кавказа (Чечне, Ингушетии) — менее 10%. Таким образом, рассматривая разные возрастные группы, мы каждый раз смещаем и региональный состав выборки, что не может не сказаться на частоте встречаемости P/LP-вариантов.

Такая взаимосвязь между частотой встречаемости P/LP-вариантов и демографической характеристикой региона может быть еще одной причиной наблюдаемой географической гетерогенности, представленной на рисунке 3. Данный факт еще раз подчеркивает необходимость одновременного учета множества факторов (как генетических, так и негенетических) при оценке рисков и на уровне одного организма, и на уровне региона.

Несмотря на упомянутую низкую пенетрантность, носительство P/LP-вариантов значительно повышает риск ССЗ по сравнению со среднепопуляционным риском. Учет информации о наличии P/LP-вариантов у каждого конкретного пациента и распространенности таких вариантов среди населения позволит разработать оптимальные протоколы для профилактической медицины, что, в свою очередь, будет способствовать повышению качества жизни, увеличению длительности трудоспособного возраста, а также снижению смертности в России.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование предоставляет уникальные данные о скрытом генетическом бремени, связанном с риском тяжелых наследственных ССЗ, в российской популяции. Выявленная частота носительства патогенных и вероятно патогенных вариантов (до 0,99%) подчеркивает как потенциал превентивной кардиогенетики, так и серьезные вызовы на пути ее реализации. Успешное решение этих проблем позволит перейти от констатации факта носительства к реальному снижению заболеваемости и смертности от наследственных ССЗ в России.

## Литература / References

- Landstrom AP, Chahal AA, Ackerman MJ, Cresci S, Milewicz DM, Morris AA, et al. Interpreting Incidentally Identified Variants in Genes Associated with Heritable Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2023;16(2):e000092. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000092>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Zucca S, Nicora G, De Paoli F, Carta MG, Belazzi R, Magni P, et al. An AI-based approach driven by genotypes and phenotypes to uplift the diagnostic yield of genetic diseases. *Human Genetics*. 2025;144(2–3):159–71. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02638-x>
- Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiology*.



- 2020;5:390–9.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954>
5. Nauffal V, Morrill VN, Jurgens SJ, Choi SH, Hall AW, Weng LC, et al. Monogenic and polygenic contributions to QTc prolongation in the population. *Circulation*. 2022;145:1524–33.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057261>
  6. Asatryan B, Murray B, Tadros R, Rieder T, Shah RA, Dabbagh GS, et al. Promise and Peril of a Genotype-First Approach to Mendelian Cardiovascular Disease. *JAHA*. 2024;13(21):e033557.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033557>
  7. Abdulrahim JW, Kwee LC, Alenezi F, Sun AY, Baras A, Ajayi TA, et al. Identification of Undetected Monogenic Cardiovascular Disorders. *JACC*. 2020;76(7):797–808.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.037>
  8. Glazer AM, Davogustto G, Shaffer CM, Vanoye CG, Desai RR, Farber-Eger EH, et al. Arrhythmia variant associations and reclassifications in the eMERGE-III sequencing study. *Circulation*. 2022;145:877–91.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055562>
  9. Kim S, Scheffler K, Halpern AL, Bekritsky MA, Noh E, Kallberg M, et al. Strelka2: fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nature Methods*. 2018;15:591–4.  
<https://doi.org/10.1038/s41592-018-0051-x>
  10. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2022;24:1407–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.006>
  11. Parikh VN. Promise and Peril of Population Genomics for the Development of Genome-First Approaches in Mendelian Cardiovascular Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2021;14(1):e002964.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.002964>
  12. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2441–52.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510687>
  13. Gouni-Berthold I, Laufs U. Special Aspects of Cholesterol Metabolism in Women. *Deutsches Arzteblatt*. 2024;121(12):401–6.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0063>
  14. Klevmoen M, Mulder JWCM, Roeters van Lennep JE, Holven KB. Sex Differences in Familial Hypercholesterolemia. *Current Atherosclerosis Reports*. 2023;25(11):861–8.  
<https://doi.org/10.1007/s11883-023-01155-6>
  15. Kashtanova DA, Taraskina AN, Erema VV, Akopyan AA, Ivanov MV, Strazhesko ID, et al. Analyzing Successful Aging and Longevity: Risk Factors and Health Promoters in 2020 Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(13):8178.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph19138178>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.С. Юдин — разработка методологии и концепции исследования, постановка научных задач, написание, редактирование и утверждение окончательного текста рукописи; А.А. Мамчур — формальный анализ данных, обобщение и систематизация результатов, визуализация результатов, редактирование рукописи; М.В. Иванов — разработка программного обеспечения, администрирование данных, визуализация результатов; Е.А. Николаева — обобщение результатов, создание черновика рукописи; Д.А. Каштанова — научное руководство, критический пересмотр текста рукописи; В.В. Даниэль — верификация данных, редактирование рукописи; С.И. Митрофанов — разработка программного обеспечения, проведение исследования; А.А. Кескинов — руководство и координирование исследованием; Л.П. Кузьмина — руководство и координирование исследованием, предоставление ресурсов, верификация результатов; С.М. Юдин — администрирование проекта, предоставление ресурсов.

## ОБ АВТОРАХ

**Юдин Владимир Сергеевич**, канд. биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-9199-6258>  
[VYudin@cspfmmba.ru](mailto:VYudin@cspfmmba.ru)

**Мамчур Александра Александровна**  
<https://orcid.org/0000-0002-6025-7663>  
[AMamchur@cspfmmba.ru](mailto:AMamchur@cspfmmba.ru)

**Иванов Михаил Вячеславович**  
<https://orcid.org/0009-0004-7070-5636>  
[Mivanov@cspfmmba.ru](mailto:Mivanov@cspfmmba.ru)

**Николаева Екатерина Андреевна**  
<https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>  
[Enikolaeva@cspfmmba.ru](mailto:Enikolaeva@cspfmmba.ru)

**Каштанова Дарья Андреевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-8977-4384>  
[DKashtanova@cspfmmba.ru](mailto:DKashtanova@cspfmmba.ru)

**Даниэль Вероника Вячеславовна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0547-3280>  
[Vdaniel@cspfmmba.ru](mailto:Vdaniel@cspfmmba.ru)

**Митрофанов Сергей Игоревич**  
<https://orcid.org/0000-0003-0358-0568>  
[Mitrofanov@cspfmmba.ru](mailto:Mitrofanov@cspfmmba.ru)

**Кескинов Антон Артурович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-7378-983X>  
[Keskinov@cspfmmba.ru](mailto:Keskinov@cspfmmba.ru)

**Кузьмина Людмила Павловна**, д-р биол. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-3186-8024>  
[lpkuzmina@mail.ru](mailto:lpkuzmina@mail.ru)

**Юдин Сергей Михайлович**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>  
[info@cspfmmba.ru](mailto:info@cspfmmba.ru)