

С.С. Алексанин, Е.Г. Неронова, Л.Б. Дрыгина, Н.В. Макарова**НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА
У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. Болезни системы кровообращения занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости ликвидаторов, связь которых с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС доказана на эпидемиологическом уровне. Для прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с метаболическим синдромом продолжается поиск информативных лабораторных маркеров.

Цель – показать связь остеопонтина, остеопротегерина и фетуина-А, генетических и традиционных факторов риска развития болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом и возможность использования данных показателей как маркеров прогрессирования коронарного атеросклероза.

Методология. Обследуемую группу составили 50 мужчин–ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от концентрации в сыворотке крови остеопонтина – более верхней границы референтного интервала и менее. Проводили анализ анамнестических данных, биохимических показателей, в том числе, белков воспаления, остеопротегерина, фетуина-А, генотипирование полиморфных вариантов генов, связанных с риском развития болезней системы кровообращения. Была сформирована контрольная группа из 30 условно здоровых мужчин для определения нормальных показателей остеопонтина, остеопротегерина и фетуина-А в сыворотке крови.

Результаты и их анализ. При уровне остеопонтина более 21,4 нг/мл у ликвидаторов последствий аварии в анамнезе в 1,5 раза чаще был перенесенный инфаркт миокарда, в 2,5 раза – острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическая болезнь сердца сочеталась с сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что группа ликвидаторов (остеопонтин более 21,4 нг/мл) характеризовалась достоверным увеличением коэффициента атерогенности и повышением уровня остеопротегерина. В этой же группе пациентов был низкий по отношению к контрольной группе уровень фетуина-А, определялись повышенные значения высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, лептина и грелина. Установлено, что ликвидаторы последствий аварии с наличием аллеля А по гену B_{12} -зависимой метионин синтазы MTR (2756 A>G) имеют более выраженные биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза по сравнению с носителями генотипа GG.

Заключение. Остеопонтин выполняет защитную роль при повреждении тканей, в норме его содержание практически не определяется, однако, при патологическом состоянии количество его резко увеличивается. Уменьшение содержания фетуина-А, повышение остеопонтина более 21,4 нг/мл у пациентов с метаболическим синдромом может быть показанием для дополнительного обследования в отношении сердечно-сосудистой патологии (кальциноза коронарных артерий) и проведения двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии для раннего выявления снижения минеральной плотности и массы костной ткани. Установлено, что ликвидаторы с наличием аллеля А (генотипы AA и AG) гена MTR 2756 A>G характеризуются более глубокими атерогенными изменениями липидного спектра, ростом коэффициента атерогенности и снижением содержания адипонектина, что подчеркивает актуальность генотипирования для реализации персонализированного подхода к прогнозированию прогрессирования атеросклероза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: Чернобыльская АЭС, ликвидаторы последствий аварии, метаболический синдром, остеопонтин, остеопротегерин, фетуин-А, генотипирование.

Алексанин Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., чл.-кор. РАН, директор, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), ORCID: 0000-0001-6998-1669, e-mail: medicine@nrcerm.ru;

✉ Неронова Елизавета Геннадьевна – канд. биол. наук доц., зав. лаб. генетич. диагностики и биодозиметрии, Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2); e-mail: cytogen@nrcerm.ru;

Дрыгина Лариса Борисовна – д-р биол. наук проф., вед. науч. сотр. науч.-исслед. отд., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: drygina@nrcerm.spb.ru;

Макарова Наталия Васильевна – канд. физ.-математ. наук, ст. науч. сотр. науч.-исслед. отд. «Медицинский регистр МЧС России», Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: makarova1953@list.ru

Введение

Национальный радиационно-эпидемиологический регистр опубликовал результаты исследований радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которые свидетельствуют о доказанных радиационных рисках развития болезней системы кровообращения (БСК) у ЛПА в 1986–1987 гг. [10].

По результатам более 35-летнего периода наблюдения за состоянием здоровья ЛПА специалисты Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России показали лидирующее положение БСК у данной категории лиц, в настоящее время они выявляются в 88 % случаев [3]. Несмотря на успехи в диагностике, широкая распространенность атеросклероза и его критических состояний остается основной причиной смертности среди ЛПА. Для прогноза развития патологического процесса при атеросклерозе используются показатели традиционных (метаболических) факторов риска, такие как нарушение углеводного или липидного обмена. Однако на фоне применяющейся медикаментозной терапии статинами и лекарственными препаратами, улучшающими углеводный обмен, в случае, если врач будет ориентирован только на анализ традиционных факторов риска, прогрессирование атеросклероза может остаться незамеченным. В этой связи для прогноза развития БСК в группах риска, к числу которых относятся ЛПА, актуален поиск новых биохимических маркеров. По данным [3], одновременно у ЛПА, страдающих БСК, выявлялась сосудистая кальцификация. Риск развития кальциноза коронарных артерий повышен у лиц с большим индексом массы тела (ИМТ), у больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), пациентов с артериальной гипертензией [1], что характерно для ЛПА с метаболическим синдромом. По мере прогрессирования атеросклероза в сосудистой стенке вырабатываются остеоопонтин, остеопротегерин, фетуин-А – основные провоспалительные белки и цитокины, участники процесса кальцификации, которые, согласно современным данным, могут быть предикторами (лабораторными факторами) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7, 9, 11].

Остеопонтин, с одной стороны, контролирует процесс биоминерализации костной ткани, с другой – напрямую коррелирует с уровнем коронарного кальция. В работе [11] показана связь нового биомаркера – остеоопонтина

(ОПН) с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и остеопоротических переломов у женщин в возрасте от 50 до 65 лет. Учитывая, что референтный интервал ОПН в сыворотке крови у мужчин и женщин не различается и соответствует диапазону 2–22 нг/мл, установленная авторами [11] дискриминационная концентрация 21,4 нг/мл (верхняя граница референтного интервала) в сыворотке была взята за основу при разработке дизайна данного исследования.

Цель – показать связь остеоопонтина, остеопротегерина и фетуина-А, генетических и традиционных факторов риска развития болезней системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом и возможность использования данных показателей как маркеров прогрессирования коронарного атеросклероза.

Материал и методы

Исследование проводили на базе клиник Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (ВЦЭРМ). Основную группу составили ЛПА на ЧАЭС: 50 мужчин, медиана возраста которых составляла 63 [57; 69] лет с метаболическим синдромом (МС), учитывали тот факт, что МС играет существенную роль в патогенезе атеросклероза. ЛПА были разделены на две группы:

1-ю группу ($n = 43$) составили ЛПА с исходным уровнем ОПН $\leq 21,4$ нг/мл;

2-ю группу ($n = 7$) образовали ЛПА с уровнем ОПН $> 21,4$ нг/мл.

Формирование группы ЛПА на ЧАЭС с МС проводили на основании Международных рекомендаций 2009 г. [12].

Контрольную группу составили 30 условно здоровых мужчин в возрасте от 25 до 30 лет, проходивших периодическое медицинское обследование в рамках профессиональных осмотров во ВЦЭРМ.

Материалы исследования получены в ходе выполнения в 2020–2021 гг. НИР «Скрининг онкопатологии, метаболических нарушений, углубленное клиничко-лабораторное обследование и формирование базы данных с его результатами по ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС» (ответственный исполнитель – проф. Л.Б. Дрыгина). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ВЦЭРМ, пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование данных их клиничко-лабораторного обследования.

Определение основных биохимических показателей выполнялось в отделе лабораторной диагностики ВЦЭРМ (заведующая отделом – проф. Н.Н. Зыбина) на биохимическом анализаторе «UniCel DXC 600 Pro» («Beckman Coulter», США). Анализ лептина («Leptin Elisa», «Diagnostics Biochem Canada Inc.», Канада), адипонектина («Human Adiponectin Elisa», «BioVendor», Чехия), грелина («Human GHRL Elisa», «RayBiotech», США), фетуина-А (ФеА) («Human Fetuin-A ELISA Kit», «BioVendor», Чехия), остеопонтина («Human Osteopontin ELISA Kit», «Bender MedSystems»), остеопротегерина (ОПГ) («Human Osteoprotegerin Instant ELISA Kit», «Invitrogen») в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Анализ генетических детерминант БСК проводился путем анализа полиморфных вариантов генов (генотипирования), продукты которых связаны с риском их развития. Материалом для исследования являлась венозная кровь, которую отбирали в вакуумные пробирки с ЭДТА из локтевой вены. Выделение ДНК, постановка ПЦР в режиме реального времени и анализ результатов осуществляли с использованием наборов фирмы «ДНК-технологии» по методикам производителя. Были исследованы следующие полиморфные варианты генов: альфа-аддуктин ADD1 (1378 G>T), ангиотензиноген AGT (704 T>C) и (521 C>T), рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 AGTR1 (1166 A>C), рецептор 2-го типа ангиотензиногена-2 AGTR2 (1675 G>A), цитохром 11b2 альдостерон синтаза CYP11B2 (344 C>T), бета 3 субъединица G-белка гуанин связывающий белок GNB3 (825 C>T), синтаза окиси азота 3 NOS3 (–786 T>C) и (894 G>T), включенные в состав набора «КардиоГенетика Гипертония», протромбин F2 (20210 G>A), проакцелерин F5 (1691 G>A), проконвертин F7 (10976 G>A), фибриназа F13 (G>T), фибриноген FGB (–455 G>A), α 2-интегрин ITGA2 (807 C>T), β 3-интегрин ITGB3 (1565 T>C), серпаин PAI-1 (–675 5G>4G), включенные в состав набора «КардиоГенетика Тромбофилия», метилентетрагидрофолат-редуктаза MTHFR (677 C>T) и (1298 A>C), V_{12} -зависимая метионин синтаза MTR (2756 A>G), метионин синтаза редуктаза MTRR (66 A>G), включенные в состав набора «Генетика Метаболизма Фолатов».

При статистической обработке данных использовали программы Statistica 6.1 и Statistica 10.0 (лицензия ВЦЭРМ до 31.12.2037 г.) и ресурсы электронных таблиц Excel. Для сравнения средних значений и медиан непрерывных показателей в двух группах наблюдения

применяли дисперсионный анализ Фишера и ранговый критерий Манна–Уитни. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и квартилей – Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка, значимость различий при парных сравнениях – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для обнаружения корреляционных зависимостей применяли непараметрические связи гамма.

Результаты и их анализ

ОПН в сыворотке крови у ЛПА основной группы изменялся от 2,3 до 46,9 нг/мл, в контрольной группе – 7,0 [3,2; 8,5] нг/мл и соответствовал референтной норме 2–22 нг/мл.

В настоящее время ОПН рассматривается в качестве нового независимого фактора риска развития неблагоприятных исходов при кардиальной патологии. В работе [9] показано, что уровень ОПН более 21,4 нг/мл с клинической чувствительностью 83 % и специфичностью 62 % позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных событий у больных с коморбидной патологией ишемической болезни сердца с СД2 и остеопорозом.

Клиническая характеристика пациентов с МС в подгруппах в зависимости от уровней ОПН представлена в табл. 1, биохимические показатели – в табл. 2. Концентрация ОПГ у ЛПА 1-й группы была 9,6 [7,1; 12,9] нг/мл, 2-й – 29,5 [22,5; 46,9] нг/мл ($p = 0,001$).

Статистически выраженных различий в показателях в группах не установлено (см. табл. 1). ЛПА с МС в группах не различались по возрасту, имели повышенные (более 25 кг/м²) значения ИМТ и абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию. Во 2-й группе в 1,5 раза чаще, чем в 1-й, в анамнезе был перенесенный ИМ, в 2,5 раза чаще – ОНМК, но статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$).

Комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических нарушений у ЛПА включал инсулинорезистентность (индекс НОМА), лептинорезистентность, атерогенную дислипидемию (см. табл. 2). Указаны также референтный интервал или пороговое значение.

Для пациентов 2-й группы были характерны более глубокие атерогенные изменения липидного спектра – повышение уровня триглицеридов, понижение ЛПВП, уровня ЛПОНП ($p = 0,019$), достоверное повышение интегрального показателя КА ($p = 0,032$). Уровень

Таблица 1

Клиническая характеристика ЛПА с МС в группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группа		p =
	1-я	2-я	
Количество обследованных, n	43	7	
Возраст, лет	63 [57; 69]	65 [57; 70]	0,921
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	29,5 [26,9; 32,9]	30,8 [27,7; 36,3]	0,649
Окружность талии, см	110 [93; 117]	108 [94; 121]	0,964
Артериальное давление систолическое (АДС), мм рт. ст.	140 [120; 150]	140 [120; 150]	0,866
Артериальное давление диастолическое (АДД), мм рт. ст.	80 [70; 90]	80 [70; 100]	0,463
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)	29 (69,0)	6 (85,7)	0,366
Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), n (%)	11 (26,2)	3 (42,9)	0,366
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), n (%)	2 (4,8)	1 (14,3)	0,315
СД2, n (%)	25 (59,5)	4 (57,1)	0,905
Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), n (%)	28 (66,7)	3 (42,9)	0,464

Таблица 2

Биохимические маркеры метаболического синдрома у ЛПА в группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Референтный интервал	Группа		p =
		1-я	2-я	
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,8	6,0 [5,3; 7,6]	6,6 [5,2; 7,1]	
Холестерин общий, ммоль/л	< 5,01	4,6 [3,5; 5,6]	5,2 [3,9; 5,5]	
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,77 [1,13; 2,28]	2,24 [1,68; 3,86]	
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	> 1,0	1,09 [0,95; 1,30]	0,96 [0,91; 1,00]	
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	< 3,0	2,66 [1,92; 2,59]	2,59 [2,50; 3,39]	
Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л		0,72 [0,52; 1,07]	1,01 [0,75; 1,48]	0,019
Коэффициент атерогенности (КА), усл. ед.		2,9 [2,4; 3,8]	3,9 [3,3; 4,7]	0,032
НОМА-IR, усл. ед.	1,2	4,28 [2,04; 7,79]	5,59 [2,4; 12,69]	
Лептин, нг/мл	2,0–5,6	11,0 [4,4; 20,1]	16,3 [5,2; 29,4]	
Адипонектин, мкг/мл	13,5	7,0 [5,3; 9,9]	7,3 [2,9; 12,4]	
Грелин, пг/мл		21,9 [19,0; 27,5]	25,8 [25,8; 53,5]	0,016

лептина у ЛПА был достоверно выше порогового значения 5,6 нг/мл, наиболее высокий уровень метаболита жировой ткани лептина был у пациентов 2-й группы, что отражает выраженную лептинорезистентность при уровне ОПН > 21,4 нг/мл. Адипонектин, который противодействует накоплению жира в стенках сосудов, наоборот, у пациентов в группах был практически одинаковый – в 2 раза ниже порогового значения (13,5 мкг/мл). Уровень

грелина у пациентов в группах оказался почти в 10 раз ниже порогового значения (232 пг/мл) и достоверно меньше был во 2-й группе (p = 0,016).

Было проведено определение биохимических маркеров воспаления и показателей минерального обмена у ЛПА в зависимости от уровня ОПН (табл. 3). Указаны также референтный интервал или пороговое значение.

Таблица 3

Биохимические маркеры воспаления и показатели минерального обмена у ЛПА в группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Референтный интервал	Группа		p =
		1-я	2-я	
Остеопротегерин, пг/мл	50	103,0 [73,2; 151,8]	228,0 [115,6; 652,0]	0,001
Фетуин-А (FeA), нг/мл	658,5	512,5 [375,0; 616,0]	502,0 [460,0; 590,0]	
С-реактивный белок, высокочувствительный (вчСРБ), мг/л	< 2,5	2,05 [1,49; 3,85]	4,20 [2,51; 8,78]	
Гомоцистеин, мкмоль/л	< 12,0	16,6 [10,2; 15,6]	14,8 [14,0; 17,3]	
Кальций общий (Ca), ммоль/л	2,15–2,50	2,32 [2,27; 2,37]	2,28 [2,23; 2,39]	
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,16–1,32	1,22 [1,18; 1,25]	1,17 [1,16; 1,20]	
Магний общий (Mg), ммоль/л	0,7–1,1	0,82 [0,78; 0,89]	0,85 [0,78; 0,89]	
Фосфор общий (P), ммоль/л	0,8–1,45	1,04 [0,96; 1,21]	1,14 [0,94; 1,26]	

В обследованной общей группе ЛПА уровни вЧСРБ и гомоцистеина достоверно превышали пороговые значения, но в 1-й и 2-й группах не различались (см. табл. 3).

Новыми, изучаемыми в настоящее время белками воспаления, являются ОПН, остеопротегерин, ФеА. Описано участие этих маркеров воспаления в патогенезе ИМ, атеросклерозе с формированием кальцификатов коронарных артерий, СД2 [21]. Кроме того, ОПН является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с кардиальной патологией. Длительное хроническое повышение ОПН является предиктором возможных неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях независимо от традиционных факторов риска [11].

В исследовании выявлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнями ОПН и гомоцистеина ($r = 0,455$; $p < 0,05$) и обратная связь между ОПН и ЛПВП ($r = -0,393$; $p < 0,05$) у ЛПА с МС.

Уровень ФеА в группе обследованных контрольных лиц составил $(658,5 \pm 174,7)$ нг/мл, что согласуется с данными других исследований. Так, по данным Е.В. Папичева [9], средний уровень фетуина-А в группе условно здоровых также был высоким и составил $(812,9 \pm 76,2)$ нг/мл. Однако у ЛПА как в 1-й группе, так и во 2-й группе ФеА находился в пределах от 375,0 до 616,0 нг/мл, что было достоверно меньше, чем в контроле ($p = 0,037$).

ФеА является основным белком ингибирования внеклеточной минерализации и участвует в процессах минерализации костного матрикса за счет конкурентного связывания рецептора II типа трансформирующего фактора роста. В обзоре [4] представлены результаты крупных эпидемиологических исследований и мета-анализов, которые показали ассоциативную связь низкого и нормального уровня ФеА с повышенным риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти. В ходе ранее проведенного во ВЦЭРМ исследования [2] у ЛПА с атеросклерозом и кальцинозом сосудов были определены концентрации фетуина-А в сыворотке крови, показано, что пациенты с атеросклерозом и кальцинозом сосудов характеризовались низким содержанием фетуина-А в сыворотке крови: $306,5 [264,0; 381,5]$ мкг/мл. Выявлена умеренная прямая корреляционная связь между содержанием в крови ФеА и кальция (общего и ионизированного) ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а также отрицательная корреляция ФеА и эндотелина ($r = -0,42$; $p < 0,05$) [2].

ОПГ относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и является гликопротеином, который экспрессируется, преимущественно, остеобластами. Его основной физиологической ролью является контроль процессов биоминерализации и кальцификации. Экспрессия ОПН в сосудистой стенке на физиологическом уровне ингибирует сосудистую кальцификацию. У пациентов контрольной группы уровень остеопротегерина был $50,0 [35,0; 75,0]$ пг/мл, что достоверно меньше, чем у ЛПА с МС. Выявлена прямая, сильная, корреляционная связь между уровнями ОПН и остеопротегерина ($r = 0,854$; $p < 0,05$) у ЛПА с МС.

Оказалось, что у пациентов 2-й группы уровень остеопротегерина достоверно выше, чем в 1-й группе ($p = 0,001$). ОПГ постоянно высвобождается из эндотелиальных клеток сосудов в ответ на воспалительные стимулы, что позволяет предположить его модулирующую роль в повреждении сосудов, воспалении и атеросклерозе [18].

Пациенты с диабетом предрасположены к ускоренному атерогенезу. Нарушение высвобождения оксида азота на ранних этапах диабета – ключевой признак эндотелиальной дисфункции, которая всегда предшествует необратимым сосудистым изменениям. Установлено увеличение концентрации ОПГ у пациентов с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью, к такой группе пациентов относятся ЛПА с МС. Обобщенные в обзоре [7] данные позволяют оценивать ОПГ как предиктор развития углеводных нарушений, инсулинорезистентности и осложнений сердечно-сосудистой патологии. Уровень ОПГ в сыворотке отражает развитие или выраженность сосудистого заболевания, а также является маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией [6]. Повышенный уровень ОПГ связан с маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Содержание ОПГ в сыворотке ассоциировалось с поражением органов-мишеней, что делает ОПГ полезным маркером для стратификации риска у пациентов с ИБС [13].

Механизмы, регулирующие обмен кальция, – общие для развития кальциноза артерий и процессов роста и формирования костей, поэтому часто атеросклероз и сердечно-сосудистая кальцификация связаны с низкой минеральной плотностью костной ткани у пациентов [6]. В данном исследовании не получили досто-

Таблица 4

Биохимические показатели у ЛПА на ЧАЭС в зависимости от наличия аллелей гена MTR 2756 A>G

Показатель	Генотип гена MTR 2756 A>G		p =
	GG (n = 4)	AA, AG (n = 46)	
КА, усл.ед.	1,6 [1,2; 2,0]	2,9 [2,0; 5,0]	0,005
ЛПНП, ммоль/л	1,35 [0,97; 2,1]	2,56 [1,62; 4,0]	0,013
Холестерин общий, ммоль/л	2,85 [2,5; 4,20]	4,5 [3,3; 6,1]	0,034
Адипонектин, мкг/мл	12,9 [9,9; 25,4]	7,5 [4,9; 39,5]	0,015

верного изменения показателей кальциевого обмена в подгруппах ЛПА в зависимости от уровня ОПН (см. табл. 3).

Анализ результатов лабораторно-клинических исследований в зависимости от генотипа пациентов позволил установить, что наиболее глубокие атерогенные изменения липидного спектра были получены для пациентов с наличием аллеля А (генотипы АА и АG) по гену MTR 2756 A>G (табл. 4): выявлен повышенный уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП. Напротив, группа пациентов с генотипом GG характеризовалась наличием показателей КА, ЛПНП, холестерина, находящихся в границах нормальных значений и достоверно отличающихся от показателей у ЛПА с наличием аллеля А (см. табл. 4). Лептин, СРБ, триглицериды у носителей генотипа GG имели тенденцию к снижению значений показателей по сравнению с группой остальных ЛПА, однако, различия не достигали статистически достоверных параметров. Обе группы ЛПА характеризовались наличием уровня адипонектина ниже пороговых значений, однако, в группе ликвидаторов с генотипом GG содержание адипонектина достоверно превышало количество адипонектина у ЛПА с наличием аллеля А. Выявленные результаты характеризуют данную группу ликвидаторов как пациентов с более мягкими, сглаженными проявлениями МС, что позволяет рассматривать данный генетический маркер в качестве благоприятного течения заболевания у ЛПА на ЧАЭС.

Ген MTR кодирует метионин синтазу – цитоплазматический фермент, функционирующий в цикле метаболизма фолатов, которые помогают сохранять стабильность и целостность генома, участвуя в синтезе, репарации и метилировании ДНК, липидов, белков, что позволяет рассматривать развитие различного рода патологических состояний в связи с функциональными особенностями этого данного фермента и полиморфизмом его гена. Так, была выявлена связь наличия аллелей гена MTR (полиморфизм MTR 2756 A>G) с онкологическими заболеваниями [16, 22], на-

рушениями репродуктивной функции [15, 20] и патологией развития плода [5]. Значимость вариантов данного гена установлена и для развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, в мета-анализе 17 европейских исследований (3801 пациент и 4196 контрольных здоровых индивидов [19]) был выявлен повышенный риск ИБС у носителей аллеля G гена MTR 2756 A>G. В популяции российских пациентов в группе лиц без сердечно-сосудистых заболеваний носители данного генотипа выявлены не были, тогда как среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа частота носителей генотипа GG гена MTR 2756 A>G достоверно возросла, что позволило авторам сделать вывод о связи данного полиморфного маркера гена MTR с развитием исследуемых сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В нашей работе были выявлены достоверные различия ряда биохимических показателей между группами ликвидаторов в зависимости от полиморфных вариантов гена MTR 2756 A>G, что позволяет прийти к выводу о связи генотипа данного генетического маркера с некоторыми особенностями болезней системы кровообращения у ЛПА на ЧАЭС. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования по изучению патогенетических механизмов выявленной связи исследованных показателей.

Заключение

Детальное изучение патогенеза метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, разработка ранних критериев диагностики, методов профилактики и лечения являются важнейшими медико-социальными задачами, так как при соответствующем лечении и коррекции образа жизни можно достичь снижения выраженности основных проявлений метаболического синдрома. В этом аспекте особый интерес представляет исследование остеопонтина как перспективного маркера неблагоприятных коронарных событий. В норме остеопонтин практически не определяется, при патологи-

ческом состоянии – резко увеличивается, так как выполняет защитную роль при повреждении тканей.

На основании проведенных исследований, показано, что у ликвидаторов последствий аварии с метаболическим синдромом при уровне остеопонтина в сыворотке крови более 21,4 нг/мл в анамнезе в 1,5 раза чаще был перенесенный инфаркт миокарда, в 2,5 раза – острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца сочеталась с сахарным диабетом 2-го типа. В этой группе пациентов коэффициент атерогенности также был достоверно выше, чем в группе с низким остеопонтином (менее 21,4 нг/мл), что позволяет предположить более тяжелое течение коронарного атеросклероза.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнями остеопонтина и гомоцистеина, остеопонтина и остеопротегерина, а также обратная связь между остеопонтином и липопротеидами высокой плотности.

Повышение остеопонтина более 21,4 нг/мл в сыворотке крови у ликвидаторов последствий аварии с метаболическим синдромом,

высокий уровень остеопротегерина и низкий – фетуина-А могут быть показанием для дополнительного обследования в отношении сердечно-сосудистой патологии (например кальциноза коронарных артерий) и для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для раннего выявления снижения минеральной плотности и массы костной ткани.

В работе показано, что биохимические маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний (коэффициент атерогенности, уровень липопротеидов низкой плотности, холестерина, адипонектина) различаются в зависимости от генотипа обследованных ликвидаторов последствий аварии. Установлено, что ликвидаторы с наличием аллеля А (генотипы АА и АГ) гена MTR 2756 А>G характеризуются более глубокими изменениями липидного спектра, ростом коэффициента атерогенности и снижением содержания адипонектина, что подчеркивает актуальность генотипирования для реализации персонализированного подхода к оценке прогрессирования атеросклероза у данной категории пациентов.

Литература

1. Доскина Е.В., Ильина Е.С. Остеопороз и кальциноз сосудов у больных сахарным диабетом // Эффект. фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 41. С. 24–31. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-24-30.
2. Дрыгина Л.Б., Хирманов В.Н. Кальциноз коронарных артерий и метаболические нарушения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2021. № 2. С. 24–30.
3. Комплексная медицинская помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 35 лет радиационной катастрофе: монография / под ред. С.С. Алексина. СПб.: Измайловский, 2021. 321 р.
4. Кутихин А.Г. Патофизиологическая и клиническая значимость нарушений минерального гомеостаза в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний // Фундамент. и клинич. медицина. 2021. Т. 6, № 2. С. 82–102. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102.
5. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // Бюл. физиологии и патологии дыхания 2018. № 70. С. 113–120. DOI: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840.
6. Маслацов Н.А., Рагино Ю.И. Биомаркеры кальцификации, их связь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и значение в клинической практике // Атеросклероз. 2021. Т. 17, № 2. С. 72–82. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-82.
7. Михно А.Г., Солнцева А.В. Роль остеопротегерина в развитии метаболических нарушений // Мед. новости. 2019. № 10. С. 9–12.
8. Свеклина Т.С., Колюбаева С.Н., Шустов С.Б. [et al.]. Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа // Артериальная гипертензия. 2023. Т. 29, № 3. С. 299–305. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305.
9. Папичев Е.В., Королик О.Д. Влияние уровня фетуина-А на костный обмен у больных ревматоидным артритом // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. 2019. Т. 18, № 4. С. 89–93.
10. Чекин С.Ю., Максютлов М.А., Кашеев В.В. [et al.]. Оценка радиационных рисков неонкологических заболеваний среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиация и риск. 2021. Т. 30, № 1. С. 78–93. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-78-93.
11. Чынгышпаев Д.Ш., Узиков О.Ж. Остеопонтин как предиктор неблагоприятных случаев у больных с коморбидной патологией // Бюллетень науки и практики [Bulletin of Science and Practice]. 2022. Т. 8, № 11. С. 315–330. DOI: 10.33619/2414-2948/84/39.

12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. [et al.] Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120, N 16. P. 1640–1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
13. Chung J., Kim H.L., Pyo Lee J. [et al.]. Association of the serum osteoprotegerin level with target organ damage in patients at high risk of coronary artery disease // *Circ. J.* 2020. Vol. 85, N 1. P. 69–76. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0675.
14. Ganbold C., Jamiyansuren J., Tumurbaatar A. [et al.]. The Cumulative Effect of Gene-Gene Interactions Between GSTM1, CHRNA3, CHRNA5 and SOD3 Gene Polymorphisms Combined with Smoking on COPD Risk // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. Vol. 16. P. 2857–2868. DOI: 10.2147/COPD.S320841.
15. Karimian M., Colagar A.H. Methionine synthase A2756G transition might be a risk factor for male infertility: Evidences from seven case-control studies // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. Vol. 425. P. 1–10. DOI: 10.1016/J.MCE.2016.02.012.
16. Ma L.M., Yang H.P., Yang X.W., Ruan L.H. Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, N 1. P. BSR20181770. DOI: 10.1042/BSR20181770.
17. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. [et al.]. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 2. P. e1523. DOI: 10.1371/journal.pone.0001523.
18. Rochette L., Meloux A., Rigal E. [et al.]. The role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 3. P.1–19. DOI: 10.3390/ijms20030705.
19. Singh P., Lele S. Folate Gene Polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and Risk for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2012. Vol. 16, N 6. P. 471–475.
20. Tariq T., Arshad A., Bibi A. et al. Association of MTR A2756G and MTRR A66G Polymorphisms With Male Infertility: An Updated Meta-Analysis // *Am. J. Mens. Health*. 2023. Vol. 3. P. 15579883231176657. DOI: 10.1177/15579883231176657.
21. Yee Lok Z.S., Lyle A.N. Jsteopontin in vascular disease: Friend or Foe? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 39, N 4. P. 613–622. DOI: 10.1161/ATVaha.118.311577.
22. Yu K., Zhang J., Zhang J. et al. Methionine synthase A2756G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 3. P. 370–378. DOI: 10.1038/ejhg.2009.131.

Поступила 02.11.2023 г.

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

Участие авторов: С.С. Алексанин – методическое руководство, редактирование окончательного варианта статьи; Е.Г. Неронова – генотипирование и анализ лабораторных данных, написание раздела статьи; Л.Б. Дрыгина – написание первого варианта статьи, анализ лабораторных показателей, дизайн исследования и формирование массива данных по группам пациентов; Н.В. Макарова – статистический анализ и интерпретация данных.

Для цитирования. Алексанин С.С., Неронова Е.Г., Дрыгина Л.Б., Макарова Н.В. Новые маркеры прогрессирования атеросклероза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с метаболическим синдромом // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2024. № 3. С. 5–14. DOI: 10.25016/2541-7487-2024-0-3-05-14.

New atherosclerosis progression markers in patients with post-Chernobyl metabolic syndrome

Aleksanin S.S., Neronova E.G., Drygina L.B., Makarova N.V.

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

Sergey Sergeevich Aleksanin – Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences. Director, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0001-6998-1669, e-mail: medicine@nrcerm.ru;

✉ Elizaveta Gennadievna Neronova – PhD. Biol. Sci., Head of the laboratory genetical research and biodosimetry, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: cytogen@nrcerm.ru;

Larisa Borisovna Drygina – Dr Biol. Sci. Professor, Leading Research Associate, Research Department The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: drygina@nrcerm.spb.ru;

Nataliya Vasilievna Makarova – PhD Phys. and Mathem., Senior Research Associate, Medical Register of EMERCOM of Russia, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: makarova1953@list.ru

Abstract

Relevance. As an epidemiologically proven consequence of the Chernobyl NPP accident, circulatory diseases are among the leading morbidities in liquidators. To predict the development of adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome, there is the ongoing search for informative laboratory markers.

The objective is to show how osteopontin, osteoprotegerin, fetuin-A, and risk factors for genetic circulatory disorders are associated with traditional risk factors for circulatory disorders in Chernobyl nuclear power plant accident liquidators suffering metabolic syndrome. Another objective is to explore the perspectives to use these indicators to forecast coronary atherosclerosis progression.

Methods. The study group included 50 male liquidators of the Chernobyl nuclear power plant accident who suffered metabolic syndrome. The patients were split in two groups depending on osteopontin concentration in blood serum, i.e. above or under the upper reference limit. Medical history data, biochemical parameters, including inflammatory proteins, osteoprotegerin, fetuin-A, and genotyping of polymorphic variants of genes associated with the risk of circulatory diseases were analyzed. A control group of 30 conditionally healthy men was formed to determine the normal osteopontin, osteoprotegerin and fetuin-A values in blood serum.

Results and discussion. With osteopontin value exceeding 21.4 ng/mL, the liquidators' medical history showed 1.5 times higher frequency of myocardial infarction, 2.5 times higher frequent history of acute cerebral circulation disorder; ischemic heart disease was associated with type 2 diabetes mellitus. It was shown that the group of liquidators (osteopontin over 21.4 ng/ml) was characterized by a reliable increase in atherogenicity coefficient and osteoprotegerin level. Meanwhile, when compared to the control group, the same group of patients showed lower fetuin-A values and elevated high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, leptin and ghrelin. It was found that in liquidators, the presence of the A allele in the vitamin B12-dependent methionine synthase (MTR) gene (2756 A>G) is associated with more pronounced biochemical markers of atherosclerosis progression compared to GG genotype carriers.

Conclusion. Osteopontin performs a protective role in tissue damage, being is practically undetectable in normal conditions. However, in case of pathology its value increases dramatically. In patients with metabolic syndrome, decreased fetuin-A and osteopontin values exceeding 21.4 ng/mL require additional examination with a focus on cardiovascular pathology (coronary artery calcinosis), as well as a dual-energy X-ray absorptiometry to ensure early detection of diminished bone mineral density and body mass. It was found that in liquidators, the presence of A-allele (genotypes AA and AG) in the MTR 2756 A>G gene is characterized by deeper atherogenic changes in the lipid spectrum, increased atherogenicity coefficient and decreased adiponectin content. This justifies the need for genotyping to build individual forecast for atherosclerosis progression in this category of patients.

Keywords: Chernobyl NPP, liquidators of NPP accidents, metabolic syndrome, osteopontin, osteoprotegerin, fetuin-A, genotyping

References

1. Doskina E.V., Il'ina E.S. Osteoporoz i kal'cinoz sosudov u bol'nyh saharnym diabetom [Osteoporosis and vascular calcification in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Jeffektivnaja farmakoterapija* [Efficient Pharmacotherapy]. 2022; 18(41):24–31. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-41-24-30. (In Russ.)
2. Drygina L.B., Hirmanov V.N. Kal'cinoz koronarnykh arterij i metabolicheskie narushenija u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii [Coronary artery calcinosis and metabolic disorders in Chernobyl accident responders]. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situacijah* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2021; (2):24–30. (In Russ.)
3. Kompleksnaja medicinskaja pomoshh' uchastnikam likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii. 35 let radiacionnoj katastrofe [Comprehensive medical assistance to participants in the elimination of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. 35 years of radiation catastrophe: monograph]. Ed. S.S. Aleksanin. St. Petersburg. 2021. 321 p. (In Russ.)
4. Kutikhin A.G. Patofiziologicheskaja i klinicheskaja znachimost' narushenij mineral'nogo gomeostaza v kontekste razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevanij [Pathophysiological and clinical significance of mineral homeostasis disorders in the development of cardiovascular disease]. *Fundamental'naja i klinicheskaja medicina* [Fundamental and clinical medicine]. 2021; 6(2):82–102. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-82-102. (In Russ.)
5. Larina T.N., Suprun S.V. Folatnyj cikl: patogeneticheskie mehanizmy oslozhnenij beremennosti (literaturnyj obzor) [Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review)]. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija* [Bulletin physiology and pathology of respiration]. 2018; (70):113–120. DOI: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840. (In Russ.)
6. Maslakov N.A., Ragino Ju.I. Biomarkery kal'cifikacii, ih svyaz' s zabolevanijami serdechno-sosudistoj sistemy i znachenie v klinicheskoy praktike [Biomarkers of vascular calcification: their relationship with diseases of the cardiovascular system and their importance in clinical practice]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis]. 2021; 17(2):72–82. DOI: 10.52727/2078-256H-2021-17-2-82. (In Russ.)
7. Mikhno A.G., Solnceva A.V. Rol' osteoprotegerina v razvitiij metabolicheskikh narushenij [The role of osteoprotegerin in the development of metabolic disorders]. *Medicinskie novosti* [Medical news]. 2019; (10):9–12. (In Russ.)
8. Sveklina T.S., Kolybaeva S.N., Shustov S.B. [et al.]. Svyaz' polimorfizmov genov folatnogo cikla s razvitiem hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh arterial'noj gipertenziej i saharnym diabetom 2-go tipa [Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Arterial'naja gipertenzija* [Arterial'naya gipertenziya]. 2023; 29(3):299–305. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305. (In Russ.)
9. Papichev E.V., Korolik O.D. Vlijanie urovnja fetuina-A na kostnyj obmen u bol'nyh revmatoidnym artritom [Effects of fetuin-a on bone turnover in patients with rheumatoid arthritis]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Vestnik of the smolensk state medical academy]. 2019; 18(4):89–93. (In Russ.)
10. Chekin S.Ju., Maksjutov M.A., Kashheev V.V. [et al.]. Ocenka radiacionnykh riskov neonkologicheskikh zabolevanij sredi rossijskikh uchastnikov likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS [Estimating of radiation risks of non-cancer diseases

among russian chernobyl cleanup workers]. *Radiacija i risk* [Radiation and risk]. 2021; 30(1):78–93. DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-1-78-93. (In Russ.)

11. Chyngyshaev D., Uzakov O.. Osteopontin kak prediktfaktor neblagoprijatnyh sluchaev u bol'nyh s komorbidnoj patologiej [Osteopontin as a predictor of adverse events in patients with comorbid pathology]. *Bjulleten' nauki i praktiki* [Bulletin of Science and Practice]. 2022; 8(11):315–330. DOI: 10.33619/2414-2948/84/39. (In Russ.)

12. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. [et al.] Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640–1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

13. Chung J., Kim H.L., Pyo Lee J. [et al.]. Association of the serum osteoprotegerin level with target organ damage in patients at high risk of coronary artery disease. *Circ. J.* 2020; 85(1):69–76. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0675.

14. Ganbold C., Jamiyansuren J., Tumurbaatar A. [et al.]. The Cumulative Effect of Gene-Gene Interactions Between GSTM1, CHRNA3, CHRNA5 and SOD3 Gene Polymorphisms Combined with Smoking on COPD Risk. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16:2857–2868. DOI: 10.2147/COPD.S320841.

15. Karimian M., Colagar A.H. Methionine synthase A2756G transition might be a risk factor for male infertility: Evidences from seven case-control studies. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016; 425:1–10. DOI: 10.1016/J.MCE.2016.02.012

16. Ma L.M., Yang H.P., Yang X.W., Ruan L.H. Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 2019; 39(1):BSR20181770. DOI: 10.1042/BSR20181770.

17. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. [et al.]. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2008; 3(2): e1523. DOI: 10.1371/journal.pone.0001523.

18. Rochette L., Meloux A., Rigal E. [et al.]. The role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(3):1–19. DOI: 10.3390/ijms20030705.

19. Singh P., Lele S. Folate Gene Polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and Risk for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2012; 16(6):471–475.

20. Tariq T, Arshad A, Bibi A. et al. Association of MTR A2756G and MTRR A66G Polymorphisms With Male Infertility: An Updated Meta-Analysis. *Am. J. Mens. Health*. 2023; 3:15579883231176657. DOI: 10.1177/15579883231176657.

21. Yee Lok Z.S., Lyle A.N. Jsteopontin in vascular disease: Friend or Foe? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39(4):613–622. DOI: 10.1161/ATVaha.118.311577.

22. Yu K, Zhang J, Zhang J, et al. Methionine synthase A2756G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2010. 3:370–378. DOI: 10.1038/ejhg.2009.131.

Received 02.11.2023

For citing. Aleksanin S.S., Neronova E.G., Drygina L.B., Makarova N.V. Novye markery progressirovaniya ateroskleroza u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AJeS s metabolicheskim sindromom. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problem bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2024; (3):5–14. (In Russ.)

Aleksanin S.S., Neronova E.G., Drygina L.B., Makarova N.V. New atherosclerosis progression markers in patients with post-Chernobyl metabolic syndrome. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2024; (3):5–14. DOI: 10.25016/2541-7487-2024-0-3-05-14