

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 575.1:616.1

РОЛЬ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Усова Е. И.¹, Алиева А. С.¹, Яковлев А. Н.¹, Макарова Т. А.¹,
Алиева М. С.¹, Конради А. О.¹, Катапано А. Л.^{2,3}, Шляхто Е. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Факультет фармакологических и биомолекулярных наук, Миланский университет, Милан, Италия

³ Больница «Мультимедика», Сесто-Сан-Джованни, Милан, Италия

Контактная информация:

Усова Елена Ивановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.2022
и принята к печати 25.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Идентификация факторов риска и воздействие на них является ключевым звеном в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Любой биологический механизм строится на множестве звеньев, и только через понимание взаимодействия внутри и между различными уровнями молекулярной оценки существует возможность улучшить представление и получить новую информацию о патогенезе заболеваний. Достижения в области поиска биомаркеров, связанных с развитием ССЗ, несомненно, расширили наше понимание, однако, необходим учет как генетически детерминированных особенностей пациента, так и факторов окружающей среды и образа жизни. Учитывая большое количество звеньев, влияющих на течение ССЗ, требуются новые, более чувствительные методы диагностики. Такими возможностями обладают омиксные технологии, которые позволяют получить большой массив биологических данных на молекулярном уровне. Высокий потенциал к интеграции между различными методиками, а именно мультиомиксный подход, обеспечивает получение колоссального объема данных, анализ которых возможен при помощи высокотехнологичных инструментов, таких как искусственный интеллект и машинное обучение, позволяющих выявлять значимые взаимосвязи между переменными. Роль мультиомиксных технологий в комбинации с генетическим анализом привлекает все большее внимание и является новой ступенью к прогнозированию риска развития ССЗ и предикции повторных сердечно-сосудистых событий. Возможность применения данных подходов может обеспечить лучшее пони-

мание молекулярно-генетического генеза ССЗ и предоставить беспристрастную оценку течению патофизиологических процессов.

Ключевые слова: большие данные, липидомика, менделевская рандомизация, метаболомика, мультиомикс, прецизионная медицина, протеомика, сердечно-сосудистые заболевания, GWAS.

Для цитирования: Усова Е.И., Алиева А.С., Яковлев А.Н., Макарова Т.А., Алиева М.С., Конради А.О., Катапано А.Л., Шляхто Е.В. Роль мультиомиксных технологий и генетического анализа в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(2):6-16. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16

THE ROLE OF MULTI-OMICS TECHNOLOGIES AND GENETIC ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS AND PREDICTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

**Usova E. I.¹, Alieva A. S.¹, Yakovlev A. N.¹, Makarova T. A.¹,
Alieva M. S.¹, Konradi A. O.¹, Catapano A. L.^{2,3}, Shlyakhto E. V.¹**

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Università degli Studi di Milano, 20133 Milan, Italy

³ IRCCS Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, 20099 Milan, Italy

Corresponding author:

Usova Elena I.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Received 11 March 2022; accepted
25 March 2022.

ABSTRACT

Risk factor identification and their subsequent reduction is one of the fundamental strategies in cardiovascular disease prevention and treatment (CVD). Any biological mechanism comprises many crucial elements which ensure its function. Thorough cross-level molecular assessment is required in order to obtain relevant information, therefore gaining insight into disease pathogenesis. Numerous advances in the identification of CVD associated biomarkers have undoubtedly expanded our understanding. However, lifestyle, environmental factors and genetic predisposition are ought to be taken into account. Given the presence of numerous factors affecting the course of CVD, there is a demand for new sensitive diagnostic methods. One of those new approaches is the usage of omics technologies, which make it possible to obtain a large array of biological data at the molecular level. Integration of various methods helps to accumulate a colossal amount of data. High-tech tools for data analysis, such as artificial intelligence and machine learning ensure the identification of interrelated significant data between

variables. Multi-omics technologies in combination with genetic analysis are attracting more attention worldwide. It can be perceived as a new stage in CVD prediction and recurrent cardiovascular events risk assessment. These approaches can help to improve our understanding of the molecular genetic pathology of CVD and provide an objective evaluation of pathophysiological processes.

Key words: big data, cardiovascular disease, GWAS, lipidomics, mendelian randomization, metabolomics, multi-omics, precision medicine, proteomics.

For citation: Usova EI, Alieva AS, Yakovlev AN, Makarova TA, Alieva MS, Konradi AO, Catapano AL, Shlyakhto EV. The role of multi-omics technologies and genetic analysis in the diagnosis and prediction of cardiovascular diseases. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):6-16. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-6-16

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ-бпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронарная ангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, РНК — рибонуклеиновая кислота, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, GWAS — исследование общегеномных ассоциаций.

УГЛУБЛЕННЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевым направлением в эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является раннее выявление причинных факторов и воздействие на них. Связь между конкретным фактором риска и развитием заболевания подразумевает то, что фактор риска либо усугубляет ситуацию, либо вызывает развитие заболевания. Существующий метод менделевской рандомизации позволяет проверить и оценить, может ли наблюдаемая связь между воздействием и исходом быть причинной [1]. Ярким примером отчетливой связи между факторами риска и исходом является менделевский рандомизированный анализ 438 952 участников [2], в котором было показано, что длительное воздействие комбинации более низких уровней систолического артериального давления (САД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) связано с более низким риском развития ССЗ. Метод менделевской рандомизации все чаще успешно используется в исследованиях общегеномных ассоциаций (GWAS) [3]. Возможность проведения

GWAS дала основу для реализации ряда клинических исследований по выявлению роли каждого однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в развитии конкретного заболевания и его прогнозе в различных популяциях. Известно 934 ОНП, которые связаны с ССЗ [4]. Но, несмотря на успех в выявлении связей с ССЗ, большинство открытий GWAS еще предстоит воплотить в жизнь: одним из хорошо известных примеров является исследование связи между локусом 9p21 и ишемической болезнью сердца (ИБС) [5, 6], механизм которой до конца не изучен. Безусловно, учитывая фундамент достижений в исследовании генома человека, доказана существенная роль генетических факторов, но следует учитывать, что ССЗ относятся к мультифакториальным заболеваниям [7]. Исходя из сложной генетической архитектуры, существуют моногенные заболевания, которые определяются одним геном (мутацией), и полигенные заболевания, характеризующиеся сочетанием аллелей нескольких генов, их определенной комбинацией при воздействии внешних факторов. В рамках генетических исследований следует учитывать как моногенные заболевания, так и вклад полигенных шкал риска. Полигенные шкалы риска объединяют эффекты многих генетических вариантов в геноме человека, и их использование продемонстрировало существенные результаты в прогнозировании риска развития заболеваний [8]. Однако любой биологический механизм строится на множестве ключевых звеньев, и только через понимание взаимодействия внутри и между различными уровнями молекулярной оценки можно попытаться улучшить представление и получить новую информацию о патогенезе заболевания. В настоящее время до конца не ясно, могут ли подходы полигенных шкал риска учитывать взаимодействия генов и их влияние на фенотип [9]. Для обеспечения полной оценки комплекс-

ного вклада всех звеньев патогенеза в структуру ССЗ необходимо исходить из комбинированного влияния генетических детерминант, факторов окружающей среды, образа жизни и социально-экономического статуса для обеспечения персонализированного подхода в тактике ведения пациентов с ССЗ. Для прогнозирования ССЗ и предикции повторных сердечно-сосудистых событий можно использовать новые, более широкомасштабные методы исследования, такие как омиксные технологии, для оценки вклада всех факторов, в том числе эпигенетических. С помощью омиксных технологий возможно получение больших объемов биологических данных с последующим всесторонним анализом взаимоотношений и действий различных типов молекул в организме, результаты которых можно использовать для объективной оценки происходящих патофизиологических процессов. В структуре омиксных технологий выделяют несколько направлений, которые позволяют проводить углубленный анализ течения заболевания и определять возможный прогноз.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА МЕТАБОЛОМИКУ

Одним из направлений, используемых для изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ССЗ, является метаболомный анализ. Это технология, позволяющая идентифицировать, количественно определять и характеризовать низкомолекулярные метаболиты. Метаболомика позволяет одновременно определять большое количество метаболитов, обеспечивая широкий охват метаболитических путей [10]. Поскольку метаболом тесно связан с генотипом организма, метаболомный анализ предоставляет уникальную возможность исследовать взаимосвязи генотип-фенотип, а также взаимодействия генотипа и окружающей среды. Двумя наиболее широко применяемыми методами исследования являются подходы на основе ядерного магнитного резонанса и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [11] с различными методами оптимизации профилей классов метаболитов. При анализе биообразцов можно использовать два подхода к определению метаболомного профиля: таргетный и нетаргетный [12, 13]. Таргетный анализ часто проводится в «модульном» формате: образец делится на аликвоты, которые извлекаются с использованием различных растворителей или подвергаются различным этапам дериватизации, адаптированным к химическим свойствам интересующего кластера мар-

керов. Преимущество этого подхода заключается в том, что он является более количественным методом, при котором можно получить профили конкретных метаболитов. Основным ограничением данного подхода является узкий список определяемых маркеров, принадлежащих к 6–7 химическим классам. Нетаргетное метаболомное профилирование используется для одновременного измерения большого количества потенциальных метаболитов в биологических образцах [14, 15]. Часто химическая идентичность подавляющего большинства пиков неизвестна, и для идентификации представляющих интерес молекул необходимо выполнить последующий спектральный анализ. Хотя нетаргетное метаболомное профилирование может обеспечить более точный и полный охват метаболома, ему часто мешает небольшое количество идентифицированных соединений, и многие сигналы могут исходить не от метаболита [16]. Возможно, с усовершенствованием технологий метаболомного анализа, методы нетаргетного анализа будут применяться для исследования тысяч метаболитов с широким диапазоном кардиометаболических фенотипов, которые в дальнейшем необходимо будет исследовать и подтверждать таргетными методами [17]. Многообещающий опыт применения метаболомного анализа в исследовании ССЗ известен [18, 19], в проведенных исследованиях, например, Lu J. и соавторов, выполнивших комплексный метаболомный анализ образцов плазмы пациентов со стабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ) и здорового контроля [20]. Было идентифицировано 18 дифференциальных метаболитов, позволяющих отличить пациентов со стабильной стенокардией от контроля, 37 метаболитов, отличающих пациентов с ИМ от пациентов со стабильной стенокардией, и 36 метаболитов, свойственных пациентам с ИМ, нежели группе контроля. Помимо этого, авторы выполнили экстракцию липидов из плазмы. Анализ показал, что липиды, связанные с путями перекисного окисления липидов, а также изомеры простагландинов были значительно повышены в плазме пациентов с ИМ. Эти результаты предполагают, что окисление липидов является одним из патологических механизмов, связанным с развитием сердечно-сосудистых событий. Исследователем Xiaobao Xu и соавторами [21] также был показан различный метаболомный профиль пациентов со стабильной стенокардией и ИМ. Учитывая разнообразный фенотип пациентов, хотя бы среди лиц с острыми формами ИБС, профиль которых может быть неоднороден при разделении на подгруппы в виде нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом (ИМпST) и без подъема сегмента

ST (ИМбпST), требуется проведение еще больших исследований с целью идентификации метаболомных путей и возможных кандидатов-маркеров для каждой нозологической формы.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА ЛИПИДОМИКУ

В структуре метаболомного анализа отдельно выделяют липидомный анализ, который связан с изучением молекулярных видов липидов. Основное преимущество данного метода состоит в том, что в составе липидных метаболитов наиболее быстро и выраженно отображаются все изменения, происходящие в организме в момент развития заболевания, инициируемые как внутренними, так и внешними факторами. Липидомный анализ включает в себя подготовку образцов, масс-спектрометрический анализ и обработку данных. Существуют различные методы экстракции (модифицированный метод Блая и Дайера, модифицированный метод Фолча, метод метил-трет-бутилового эфира и др.) [22], каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. В основном, липидные растворы анализируются на основе хроматографии [23]. В дальнейшем спектральные данные обрабатываются для деизотопирования с последующей идентификацией и количественным определением отдельных видов липидов с помощью различных способов обработки данных. Развитие данного метода предоставило возможность изучать новые механизмы, ответственные за различные патофизиологические состояния, а также проводить детекцию потенциальных биомаркеров с целью ранней диагностики заболеваний. Применение липидомного анализа в изучении ССЗ продемонстрировано в различных исследованиях [24, 25] и показывает его значимость в идентификации маркеров развития ССЗ и прогнозировании повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, с помощью липидомного анализа выявлено 3 вида керамидов: керамид (d18:1/16:0), керамид (d18:1/18:0) и керамид (d18:1/24:0), которые были значимо связаны с высокой частотой развития ССЗ [26], повторными сердечно-сосудистыми событиями [27] и смертностью [28]. Исследование 135 липидов из 8 различных классов позволило выявить несколько ассоциаций между конкретными видами липидов и ССЗ в проспективном исследовании BruneckStudy [29], где наиболее сильные связи с первичной конечной точкой (фатальный и нефатальный ИМ, ишемический инсульт и внезапная сердечная смерть) имели триацилглицерол

(54:2), сложный эфир холестерина (16:1) и фосфатидилэтаноламин (36:5). Использование липидомного анализа способствует не только верификации маркеров ССЗ, но и дает начало целенаправленным терапевтическим подходам. К примеру, идентифицированные уровни аполипопротеиновых компонентов липопротеинов плазмы (апоС-II, апоС-III и апоЕ), значимо связанные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [30], потенциально могут приводить к идентификации новых лекарственных мишеней, таких как антисмысловая РНК-терапия, направленная на апоС-III, результаты исследования которого продемонстрировали снижение его уровня, связанного с одним из традиционных факторов риска, таким как гипертриглицеридемия [31]. Однако, учитывая структурное разнообразие классов, подклассов и молекулярных видов липидов, реконструкция путей метаболизма и определение вклада конкретных маркеров в развитие заболеваний являются сложными задачами [32] и требуют проведения еще больших исследований для верификации связи маркеров риска с развитием ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА ПРОТЕОМИКУ

Нельзя не сказать о роли протеомного анализа, являющегося одним из наиболее многообещающих методов оценки трансляции генетической информации человека в синтез белков «в реальном времени», конформационных изменений [33] и посттрансляционных модификаций [34]. Протеомные подходы являются платформой для всестороннего анализа всего протеома пациента. После расщепления белков на пептиды с помощью жидкостной хроматографии, ионизированные пептиды могут быть измерены и количественно определены с использованием отношения их массы к заряду в методиках, основанных на масс-спектрометрии [35]. Хотя считается, что экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) указывает на экспрессию белка, уровни белка являются результатом его синтеза и распада, а уровни РНК не являются информативными для деградации белка. Протеомная технология непосредственно исследует экспрессию белка. Это особенно важно в контексте атеросклероза, при котором деградация белка столь же важна, как и его синтез. Клинически появляется все больше доказательств роли протеомной технологии в открытии биомаркеров [36, 37], которые могут предоставить новую информацию о молекулярных событиях, связанных с ССЗ. Cristina Banfi и соав-

торы исследовали белковый состав тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией, ИМбпST и группой здорового контроля [38]. Идентифицировано 6 дифференциально экспрессируемых белков, из которых 2 участвовали в энергетическом метаболизме (2-оксоглутаратдегидрогеназа и лактатдегидрогеназа); 3 были связаны с цитоскелетом (γ -актин, коронин 1В и плекстрин); и 1 участвовал в деградации белка (субъединица протеасомы типа 8). Уровни экспрессии 2-оксоглутаратдегидрогеназы и расщепленной формы γ -актина были значительно выше в тромбоцитах пациентов со стабильной стенокардией и ИМбпST, чем в контроле, тогда как уровень лактатдегидрогеназы был выше только в тромбоцитах пациентов с ИМбпST. Увеличение экспрессии белков 2-оксоглутаратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы сопровождалось изменениями их ферментативной активности. Коронин 1В и субъединица протеасомы типа 8 были менее экспрессированы в тромбоцитах пациентов со стабильной стенокардией и ИМбпST, как и основные изоформы плекстрина. Можно предположить, что у пациентов со стабильной ИБС и ИМбпST протеом тромбоцитов, возможно, подвергается изменению из-за прогрессирования процессов атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Поскольку протеом считается конечным продуктом генома и играет регулируемую роль во всех видах биологических процессов в организме человека, белки имеют фундаментальное значение для определения начала и развития заболеваний. Преимущество исследования белков заключается в том, что они дают прямую информацию на тканевом уровне, независимо от генотипа пациента [39]. Необходимы дальнейшие исследования, которые будут способствовать улучшению понимания роли белков в патофизиологии ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ФОКУС НА МУЛЬТИОМИКСНЫЙ ПОДХОД

Каждое направление омиксных технологий может предоставить новую прогностическую информацию о риске ССЗ, однако, ни один набор данных не может дать полный спектр и истинное обоснование прогноза риска, поскольку каждое из направлений представляет ортогональную информацию. В таких случаях существуют методы комбинированного применения омиксных технологий. В ряде исследований был показан положительный опыт применения мультиомиксного подхода [40]. В частности, в рамках популяционного исследования [41] с помощью липидного и протеомного анализов

оценивалась связь между аполипопротеинами и их основными липидными профилями с ССЗ. Были проанализированы 13 аполипопротеинов, 135 видов липидов и 211 других белков плазмы. По результатам апоС-II, апоС-III и апоЕ были наиболее значимо связаны с ССЗ. Примечательно, что эти 3 аполипопротеина, ассоциированные с холестерином липопротеидов очень низкой плотности, участвовали в липогенезе *de novo*, метаболизме глюкозы, активации комплемента, свертывании крови и воспалении. В другом исследовании, сочетавшем метаболический и липидный анализы, мультиомикс был применен в исследовании механизма, лежащего в основе прогрессирования атеросклероза у мышей [42]. Было показано, что процент насыщенных жирных кислот, таких как пальмитиновая кислота (16:0) и стеариновая кислота (18:0), был значительно выше в миокарде мышей, получавших атерогенную диету, а нарушение регуляции метаболизма серных аминокислот увеличивало окислительный стресс, что приводило к подавлению активности стеарил-КоА-десатуразы-I и накоплению триглицеридов с низкой степенью насыщенности. Это исследование демонстрирует возможности использования мультиомиксного подхода в изучении молекулярных механизмов атеросклероза.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОДХОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Хотя методы интеграции данных подходов постоянно развиваются, важно понимать, что учет большего количества уровней в анализе имеет тенденцию к увеличению размерности проблемы. Внедрение комбинации мультиомиксного подхода с генетическим анализом обеспечивает новые и серьезные вызовы, заключающиеся в трудоемком процессе анализа больших данных, отражающих множество аналитов, и их последующей интерпретации с использованием современных вычислительных подходов. Однако это может быть решено посредством междисциплинарного подхода в виде совместной работы клиницистов, биохимиков и биоинформатиков с использованием высокотехнологичных инструментов, таких как искусственный интеллект и машинное обучение, обеспечивая выявление значимых взаимосвязей между переменными. В ряде исследований показано, что использование методов машинного обучения может стать ведущим элементом в обработке многочисленных и сложных данных [43, 44].

Значимость и интерпретация воздействия каждого звена патогенеза зависит от верной оценки истинного вклада исследуемых факторов. Внедрение неполноценного комплекса показателей, вероятно влияющих на прогноз пациента, может приводить к неверной оценке риска развития заболевания и его осложнений, а также к несоответствию между уровнем риска и вариантом вмешательства. Применение инструментов, учитывающих многомерный пул внешних и внутренних факторов, представляется рациональным и целесообразным в попытке формирования непредвзятой шкалы прогнозирования риска развития ССЗ.

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: СОВМЕСТНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОЕКТ

В настоящее время в рамках договора о международном сотрудничестве между Миланским университетом и ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ведется совместный научный проект по ис-

пользованию современных методов молекулярной оценки потенциальных биомаркеров прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в реальной клинической практике (рис. 1).

В исследование включаются мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом ОКС. Группу контроля представляют пациенты со стабильной ИБС, госпитализированные для плановой реваскуляризации миокарда, у которых в анамнезе не было зарегистрировано острых ишемических событий и проведенных реваскуляризаций миокарда. До включения в исследование все участники подписывают добровольное информированное согласие на участие. В исследование не включаются беременные женщины, пациенты с известными онкологическими и психическими заболеваниями, пациенты с терминальной стадией соматического заболевания. Так как ОКС — это разнородная группа, пациенты разделены на 3 подгруппы: лица с нестабильной стенокардией, ИМнST и ИМбпST. В каждой подгруппе пациентов учитывается дебют заболевания: с ОКС или дестабилизацией длительно текущего анамнеза ИБС. Если пациент от-

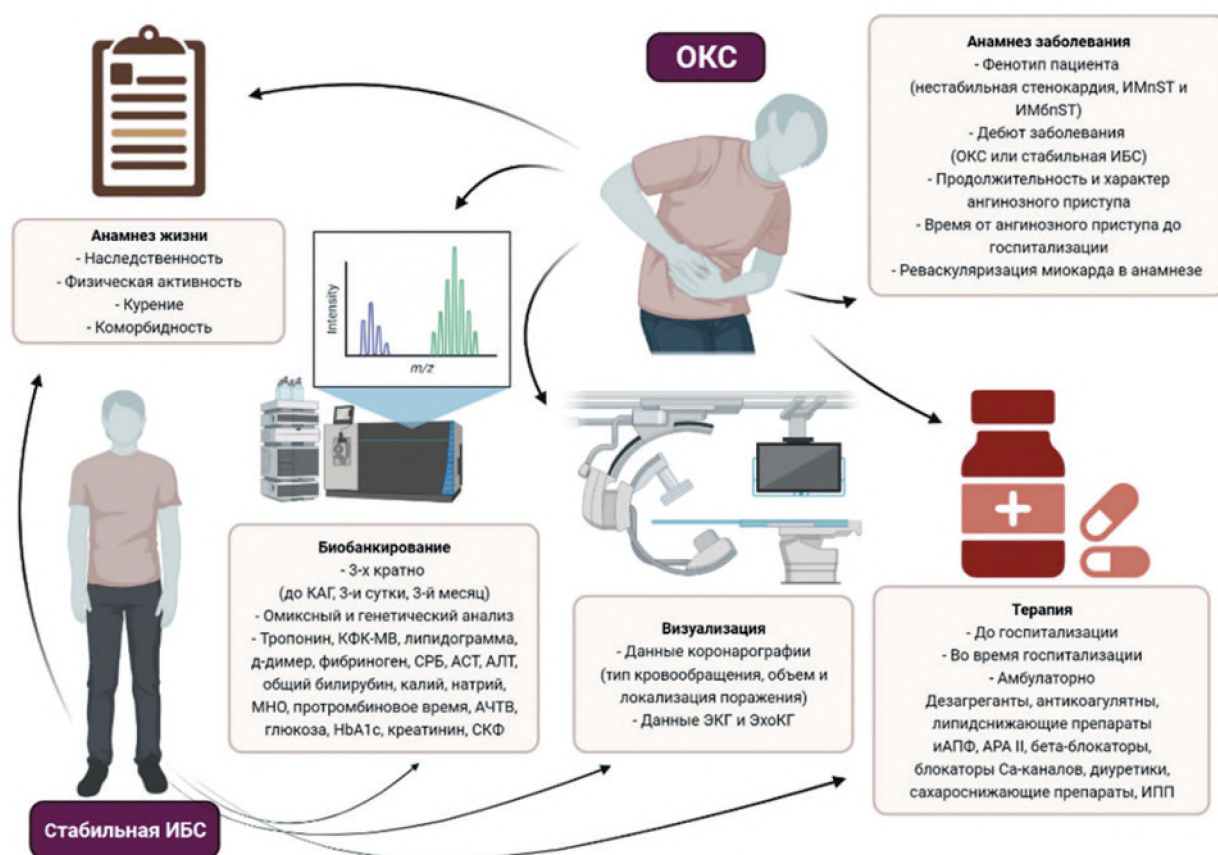


Рис. 1. Характеристика основных параметров

носится к группе с длительно текущим анамнезом ИБС, проводится сбор информации в отношении формы ИБС и предыдущих реваскуляризаций миокарда с отражением артерий, в бассейне которых было проведено оперативное вмешательство. Учитываются данные анамнеза жизни в отношении курения, физических нагрузок и наследственности по ССЗ. Во внимание принимаются сведения о наличии других значимых сопутствующих заболеваний. Забор крови проводится несколько раз. Первая точка забора крови проводится исходно в первые 6 часов до проведения коронарной ангиографии (КАГ). Вторая точка забора — на третьи сутки стационарного лечения. Третья точка забора — через 3 месяца после выписки из стационара. По данным электрокардиографии учитывается ритм и проводимость, их нарушения, отражается информация о зубце Q и сегменте ST. По данным эхокардиографии оцениваются все рутинно измеряемые показатели с акцентом на зоны нарушения локальной сократимости миокарда. При анализе данных КАГ учитывается тип коронарного кровообращения, объем поражения коронарных артерий и его локализация. Проводится сбор информации о медикаментозной терапии до момента госпитализации, во время стационарного лечения и на амбулаторном этапе. В рамках данного научного проекта будет обеспечена возможность оценки полученных данных генетического, протеомного, метаболомного и липидомного анализов, выполнен углубленный анализ и выявлены особенности динамики биомаркеров, которые в перспективе могут быть рассмотрены в качестве инструмента предикции развития повторных сердечно-сосудистых событий. Ведение архива данных жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра, лабораторных показателей, видеоизображений КАГ, а также кумулирование детальных данных электрокардиограмм, эхокардиографии позволит выделить различные фенотипические профили пациентов, что будет использовано при интерпретации данных, полученных с помощью омиксных технологий. Также будет оценено влияние гиполипидемической терапии на уровне идентифицированных маркеров, учитывая статин-наивных пациентов и пациентов, ранее получавших гиполипидемические препараты. Данный объем информации позволит повысить эффективность ведения больных, перенесших ОКС, и определить группу пациентов с высоким риском развития повторных острых ССЗ, разработать в перспективе индивидуальные программы вторичной профилактики.

С временной точки зрения в большинстве исследований анализируются «статические» данные

экспрессии. Данный подход может не выявить другие дополнительные факторы, влияющие на течение заболевания. Используя этот вид анализа, трудно определить изменения, прямо или косвенно инициированные острым ССЗ. Динамический подход, описывающий изменения в профилях экспрессии в разные моменты времени индексного заболевания, позволит провести многогранный анализ во временном континууме ССЗ. Причинно-следственные связи, обнаруженные в результате комбинации мультиомиксного подхода с генетическим анализом, позволяют улучшить понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе ССЗ, могут служить эффективным инструментом в определении новых молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании развития повторных сердечно-сосудистых событий, поиске терапевтических мишеней и разработке стратегий профилирования пациентов с ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Ference BA. How to use Mendelian randomization to anticipate the results of randomized trials, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 5, 01 February 2018, Pages 360–362, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx462>.
2. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381–1391. DOI:10.1001/jama.2019.14120.
3. Vrablik M, Dlouha D, Todorovova V, et al. Genetics of Cardiovascular Disease: How Far Are We from Personalized CVD Risk Prediction and Management? *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 17;22(8):4182. DOI: 10.3390/ijms22084182.
4. Piñero J, Queralt-Rosinach N, Bravo À, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)*. 2015 Apr 15;2015:bav028. DOI: 10.1093/database/bav028.
5. Patel RS, Asselbergs FW, Quyyumi AA, et al. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 3;63(21):2234–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.065.

6. Patel RS, Schmidt AF, Tragante V, et al. Association of Chromosome 9p21 With Subsequent Coronary Heart Disease Events. *Circ Genom Precis Med*. 2019 Apr;12(4):e002471. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002471.
7. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell*. 2019 Mar 21;177(1):132–145. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.015.
8. Khara AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50, 1219–1224 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
9. Li Y, Cho H, Wang F, et al. Statistical and Functional Studies Identify Epistasis of Cardiovascular Risk Genomic Variants From Genome-Wide Association Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e014146. DOI: 10.1161/JAHA.119.014146.
10. Nicholson JK, Wilson ID. Understanding 'global' systems biology: metabolomics and the continuum of metabolism. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003;2(8):668–676. DOI: 10.1038/nrd1157.
11. Rhee EP, Gerszten RE. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery. *Clin Chem*. 2012 Jan;58(1):139–47. DOI: 10.1373/clinchem.2011.169573.
12. Lewis GD, Asnani A, Gerszten RE. Application of metabolomics to cardiovascular biomarker and pathway discovery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52(2):117–123. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.043.
13. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabolomics. *Nature*. 2008;455(7216):1054–1056. DOI: 10.1038/4551054a.
14. Oresic M. Metabolomics, a novel tool for studies of nutrition, metabolism and lipid dysfunction. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2009;19(11):816–824. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.018.
15. Mahieu NG, Patti GJ. Systems-level annotation of a Metabolomics data set reduces 25000 features to fewer than 1000 unique metabolites. *Anal. Chem*. 2017;89(19):10397–10406. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b02380.
16. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472 (7341):57. DOI: 10.1038/nature09922.
17. Ussher JR, Elmariah S, Gerszten RE, Dyck JR. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;68(25):2850–2870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.972.
18. Ruiz-Canela M, Hruby A, Clish CB, et al. Comprehensive Metabolomic Profiling and Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 28;6(10):e005705. DOI: 10.1161/JAHA.117.005705.
19. McGarrah RW, Crown SB, Zhang GF, et al. Cardiovascular Metabolomics. *Circ Res*. 2018 Apr 27;122(9):1238–1258. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311002. PMID.
20. Lu J, Chen B, Chen T, et al. Comprehensive metabolomics identified lipid peroxidation as a prominent feature in human plasma of patients with coronary heart diseases. *Redox Biology* 12 (2017) 899–907. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.032>.
21. Xu X, Gao B, Guan Q, et al. Metabolomic profile for the early detection of coronary artery disease by using UPLC-QTOF/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Sep 10;129:34–42. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.06.040.
22. Han X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol*. Published online July 29, 2016. DOI:10.1038/nrendo.2016.98.
23. Cajka T, Fiehn O. Comprehensive analysis of lipids in biological systems by liquid chromatography-mass spectrometry. *Trends Anal. Chem*. 2014;61:192–206. DOI: 10.1016/j.trac.2014.04.017.
24. Mundra PA, Barlow CK, Nestel PJ, et al. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention. *JCI Insight*. 2018;3(17):e121326. Published 2018 Sep 6. DOI:10.1172/jci.insight.121326.
25. Huynh K, Barlow CK, Jayawardana KS, et al. High-Throughput Plasma Lipidomics: Detailed Mapping of the Associations with Cardiometabolic Risk Factors. *Cell Chem Biol*. 2019 Jan 17;26(1):71–84.e4. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.10.008.
26. de Carvalho LP, Tan SH, Ow GS, et al. Plasma Ceramides as Prognostic Biomarkers and Their Arterial and Myocardial Tissue Correlates in Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 May 30;3(2):163–175. DOI: 10.1016/j.jacbts.2017.12.005.
27. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020:371–380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387>.
28. Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, et al. Ceramide Remodeling and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 3;7(10):e007931. DOI: 10.1161/JAHA.117.007931.
29. Stegeman C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1821–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.
30. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by

Inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):789–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.065.

31. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):438–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1400283.

32. Hyotylainen T, Oresic M. Systems biology strategies to study lipidomes in health and disease. *Prog. Lipid Res*. 2014;55:43–60. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.001.

33. Gstaiger M, Aebersold R. Applying mass spectrometry-based proteomics to genetics, genomics and network biology. *Nat Rev Genet*. 2009 Sep;10(9):617–27. DOI: 10.1038/nrg2633.

34. Witte ES, Old WM, Resing KA, Ahn NG. Mapping protein post-translational modifications with mass spectrometry. *Nat Methods*. 2007 Oct;4(10):798–806. DOI: 10.1038/nmeth1100.

35. Yates JR, Ruse CI, Nakorchevsky A. Proteomics by mass spectrometry: approaches, advances, and applications. *Annu Rev Biomed Eng*. 2009;11:49–79. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124934.

36. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, et al. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9):852–72. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000226.

37. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jul 13;7(14):e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.

38. Banfi C, Brioschi M, Marenzi G, et al. Proteome of platelets in patients with coronary artery disease. *Exp Hematol*. 2010 May;38(5):341–50. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.03.001.

39. López-Farré AJ, Zamorano-Leon JJ, Azcona L, et al. Proteomic changes related to “bewildered” circulating platelets in the acute coronary syndrome. *Proteomics*. 2011 Aug;11(16):3335–48. DOI: 10.1002/pmic.201000708. Epub 2011 Jul 14. DOI: 10.1002/pmic.201000708.

40. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021 May;18(5):313–330. DOI: 10.1038/s41569-020-00477-1.

41. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):789–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.065.

42. Lee J, Jung S, Kim N, et al. Myocardial metabolic alterations in mice with diet-induced atherosclerosis: linking sulfur amino acid and lipid metabolism. *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13597. DOI: 10.1038/s41598-017-13991-z.

43. Libbrecht MW, Noble WS. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nat Rev Genet*. 2015 Jun;16(6):321–32. DOI: 10.1038/nrg3920.

44. Sanz JA, et al. Medical diagnosis of cardiovascular diseases using an interval-valued fuzzy rule-based classification system. *Appl. Soft Comput*. 2014;20:103–111. <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2013.11.009>.

Информация об авторах:

Усова Елена Ивановна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, заведующий НИЛ технологий прогнозирования рисков сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Макарова Таяна Алексеевна, лаборант-исследователь НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Алиева Мадина Сайгидовна, врач-анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по научной работе, заведующий НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Катапано Альберико, профессор фармакологии, директор центра эпидемиологии и профилактической фармакологии, директор лаборатории по изучению липопротеидов, иммунитета и атеросклероза Миланского университета, директор центра по изучению атеросклероза при больнице «Бассини»;

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Usova Elena I., MD, junior researcher, research laboratory of lipid disorders and atherosclerosis of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Asiat S., MD, PhD, Head of laboratory of lipid disorders and atherosclerosis of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Yakovlev Alexey N., MD, PhD, Head of the Healthcare Development Service at the division of the Federal projects implementation, Head of laboratory of Technologies of predicting the risk of cardiovascular complications of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Makarova Tayana A., research assistant of laboratory of Technologies of predicting the risk of cardiovascular complications of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Madina S., anesthesiologist-resuscitator of Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director of Almazov National Medical Research Centre, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension of the Institute of Heart and Vascular Diseases of Almazov National Medical Research Centre, Head of the Department of Healthcare Management and Economics of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Catapano Alberico L., professor of Pharmacology, Director Center of Epidemiology and Preventive Pharmacology, Director Laboratory of Lipoproteins, Immunity and Atherosclerosis, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Director Center for the Study of Atherosclerosis at Bassini Hospital;

Shlyakhto Evgeny V., doctor of medical sciences, professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director General of Almazov National Medical Research Centre, Director of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine.