

Научно-практическая конференция
«Система здравоохранения Донецкой Народной Республики:
стратегические перспективы медико-социального и экономического развития региона»

ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака» Минздрава России



От генетики к системе здравоохранения: как генетическая предрасположенность к выбору медицинской карьеры связана с сердечно-сосудистыми рисками врачей

Филимонов Дмитрий Алексеевич
докладчик: д.мед.н., заместитель директора по научной работе
Белоцерковская Маргарита Андреевна
Трубникова Надежда Николаевна
Кисilenko Ирина Александровна

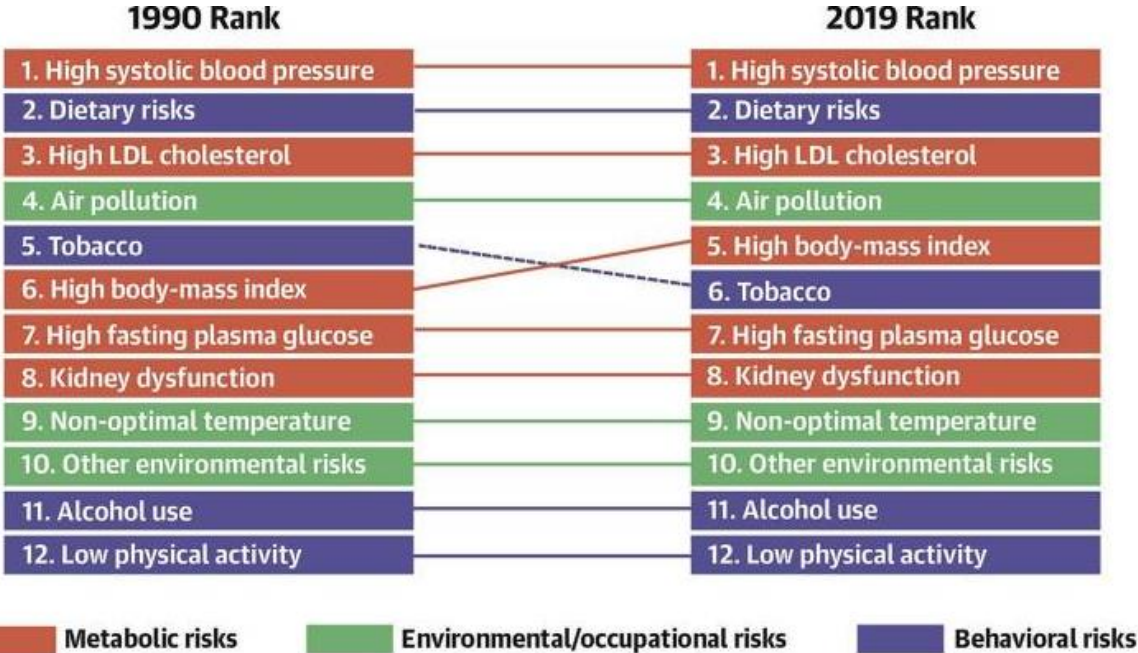
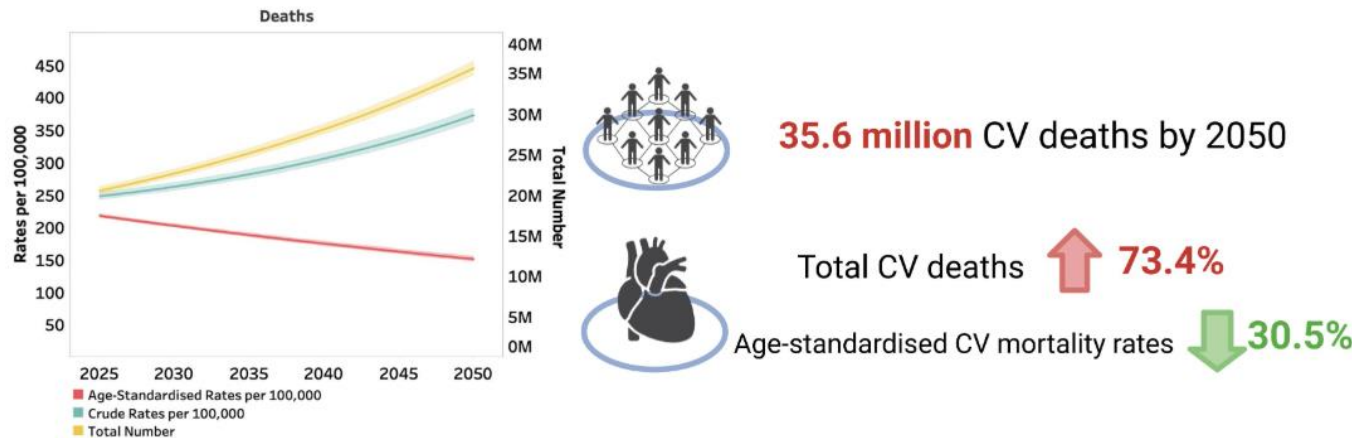
22 МАЯ 2025
ДОНЕЦК

Bryan Chong, Jayanth Jayabaskaran, Silingga Metta Jauhari et al. **Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050**, European Journal of Preventive Cardiology, 2024;; zwae281, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO t al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. **Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study**. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.

Global Burden of Cardiovascular Diseases: Projections from 2025 to 2050

Regional differences in ASMR trends from 2025 to 2050



Trends of ASMR and crude CV mortality



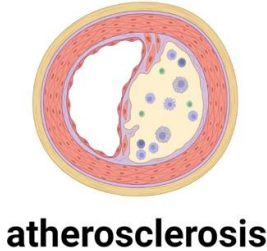
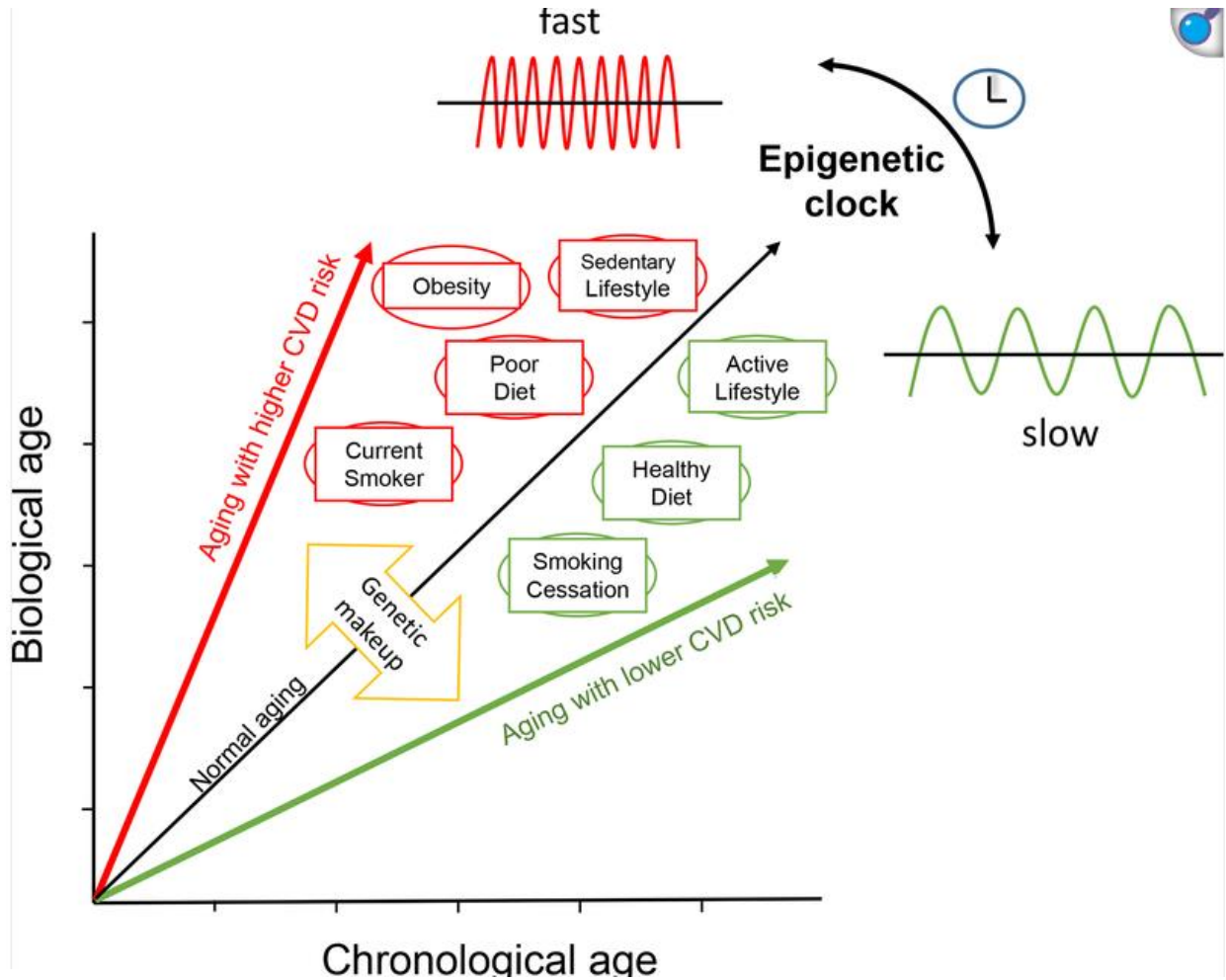
В период с 2025 по 2050 год прогнозируется рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний на 90,0%, увеличение смертности на 73,4% и увеличение количества летальных исходов на 54,7%, при этом в 2050 году ожидается 35,6 миллиона смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (по сравнению с 20,5 миллиона в 2025 году).

- Глобальное бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выраженное в показателях лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY), и смертности продолжает увеличиваться.
- Бремя ССЗ, ассоциированное с модифицируемыми факторами риска, также демонстрирует устойчивый рост в мировом масштабе.



Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. **Epigenetic Regulation of Vascular Diseases**. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Jun;39(6):984-990.

Shi, Y., Zhang, H., Huang, S. et al. **Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials**. Sig Transduct Target Ther 7, 200 (2022).

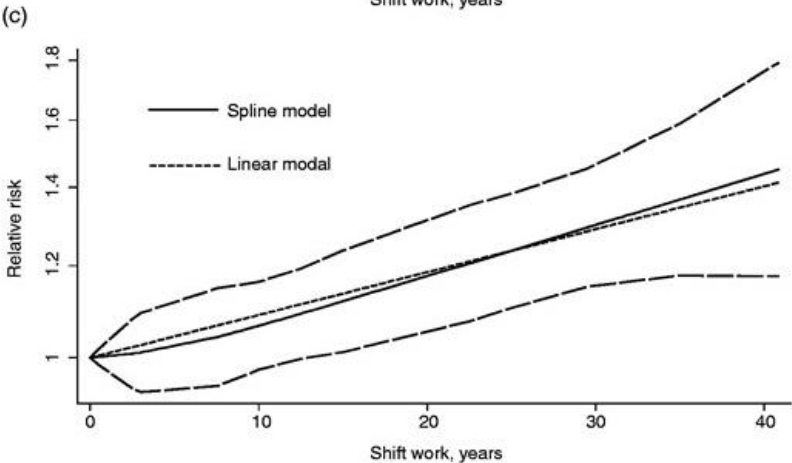
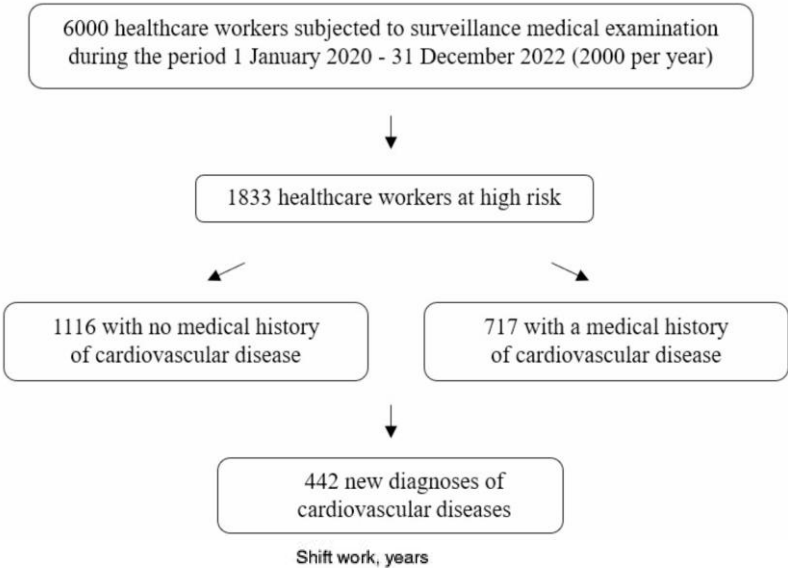


epigenetics target/gene	epigenetics drugs	epigenetics type
LXRα, PPARγ1	decitabine	DNA methylation
DNMT1, DNMT3A	RG108	
ERα, ERβ, COL15A1	5-Aza-2-deoxycytidine	
ABCA1	acetylsalicylic acid	Histone modification
SIRT1	resveratrol	
HDAC1, HDAC2	statins	
ICAM-1, TLR-4, vWF	trichostatin A	Non-coding RNA
ANGPTL3	IONIS-ANGPTL3-LRx	
H3K27me3, TNF-α	resveratrol	
HDAC6	tubastatin A	Histone modification
ACE1	ascorbic acid	



Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды модулирует риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и согласованно изменяет скорость осцилляций эпигенетических часов, выполняющих функцию индикатора биологического возраста.





Dongming Wang, Wenyu Ruan, Zhenlong Chen, Ying Peng, Wenzhen Li, Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose–response meta-analysis of cohort studies, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 25, Issue 12, 1 August 2018, Pages 1293–1302



Determinants	aOR	95% CI	p-value
Gender (male Vs female)	1.39	1.09–1.77	0.008
Age (years)	1.08	1.06–1.09	0.000
Job title			
Nurses vs. physicians	1.03	0.76–1.39	0.845
Other HCWs vs. physicians	0.55	0.40–0.77	< 0.0001
Non-HCWs vs. physicians	0.54	0.38–0.78	0.001
BMI	1.01	0.99–1.03	0.264
Smoking habit (YES/NO)	1.00	0.78–1.28	0.986
Alcohol (YES/NO)	1.10	0.87–1.39	0.433
Physical activity (YES/NO)	0.70	0.54–0.90	0.005
Familiarity (YES/NO)	1.42	1.13–1.78	0.002
Diabetes mellitus (YES/NO)	1.59	0.86–2.57	0.153
Thyroid diseases (YES/NO)	0.98	0.75–1.27	0.862
Kidney diseases (YES/NO)	1.07	0.58–1.97	0.834
Dyslipidemia (YES/NO)	1.16	0.92–1.45	0.221
Night shift work (YES/NO)	0.64	0.50–0.82	< 0.0001

Источники данных:



Европейский институт
биоинформатики

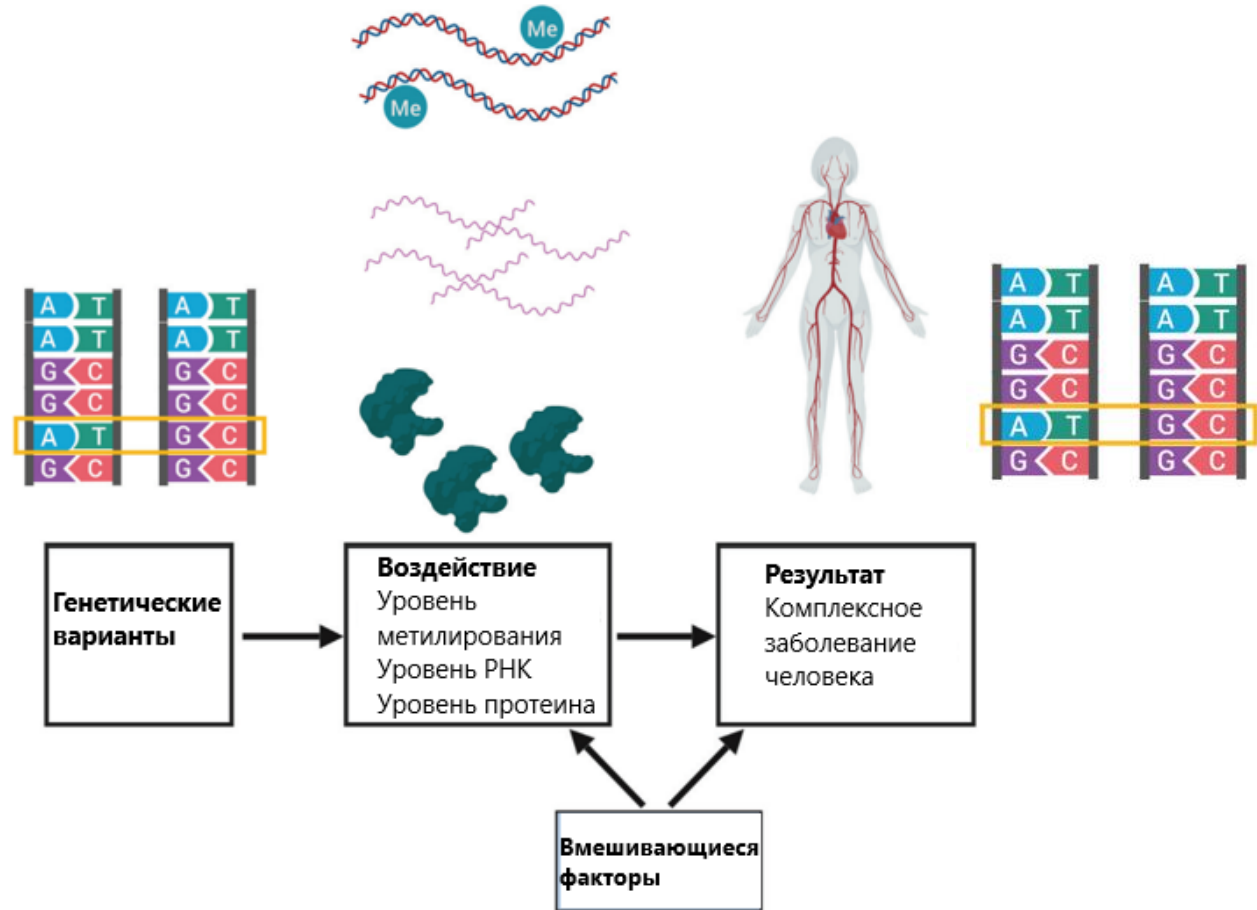


Отдел интегративной
эпидемиологии Бристольского
университета



База данных
популяционных частот
генетических
вариантов населения
Российской Федерации

Схематическое изображение исследования менделевской
рандомизации с использованием локусов количественных признаков
в качестве инструментальных переменных



Trends in Molecular Medicine

Менделевская рандомизация - новый статистический аналитический метод, основанный на использовании **генетических вариантов** как «прокси»-переменных для определения влияния конкретных факторов (метаболических или биохимических характеристик организма, способа лечения и др.) на риск, течение или исход заболевания или патологического процесса.

Извлечение данных: каталог полногеномных ассоциативных исследований человека NHGRI-EBI Национального института генома

Данные об однонуклеотидных вариациях, ассоциированных с профессией врача

Job coding: medical doctor, general practitioner, hospital consultant (UKB data field 22601_22113066) – 112278 европейских индивидов

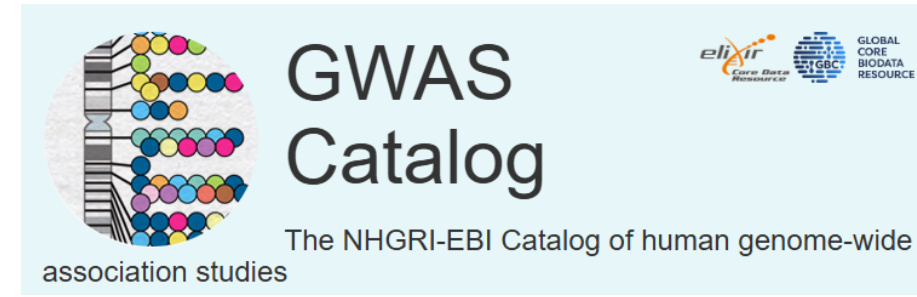
Первично извлечены данные об ассоциациях 11 831 861 однонуклеотидной вариации (SNP) с наличием у индивида профессии врача

Контроль качества:

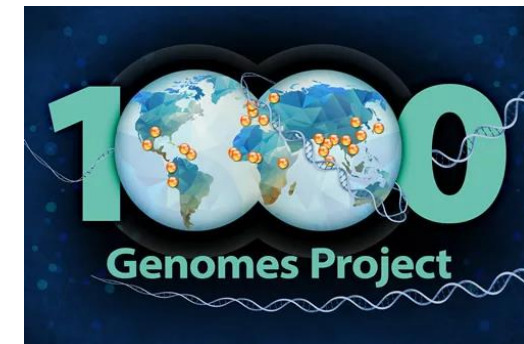
- Коррекция неравновесного сцепления с использованием референтного генома 537 индивидов европейского происхождения
- Удаление вариаций с F-статистикой менее 10
- Удаление вариаций с коэффициентом r (ассоциация с профессией врача) более $10e-6$.

Финальный анализ: 1909 вариаций, ассоциированных с профессией врача ($p < 0,0000005$).

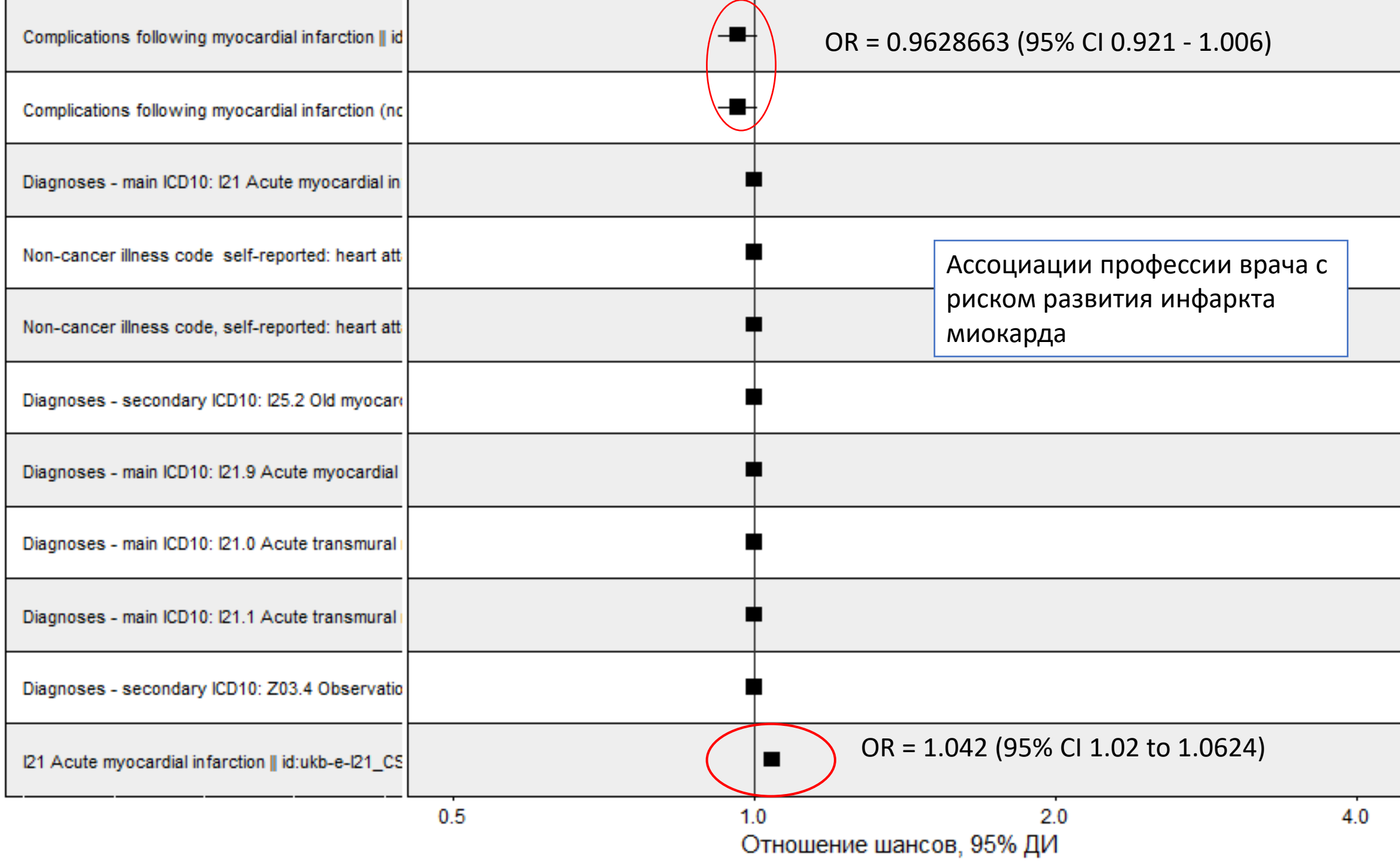
- Извлечение данных о генетических вариациях, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний, их каталога человека NHGRI-EBI Национального института генома США.
- Гармонизация аллелей и расчет величины эффекта

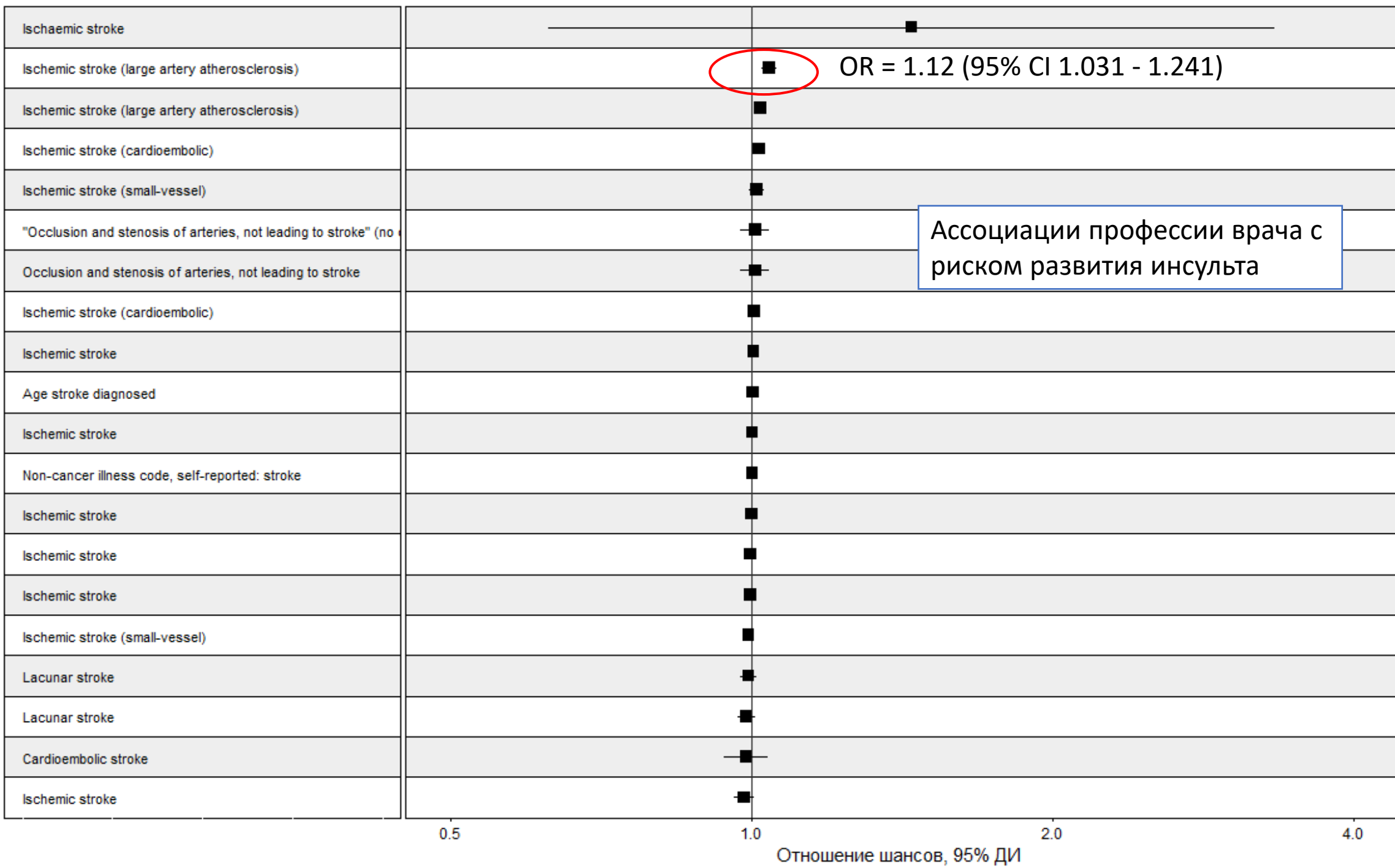


TwoSampleMR



TwoSampleMR





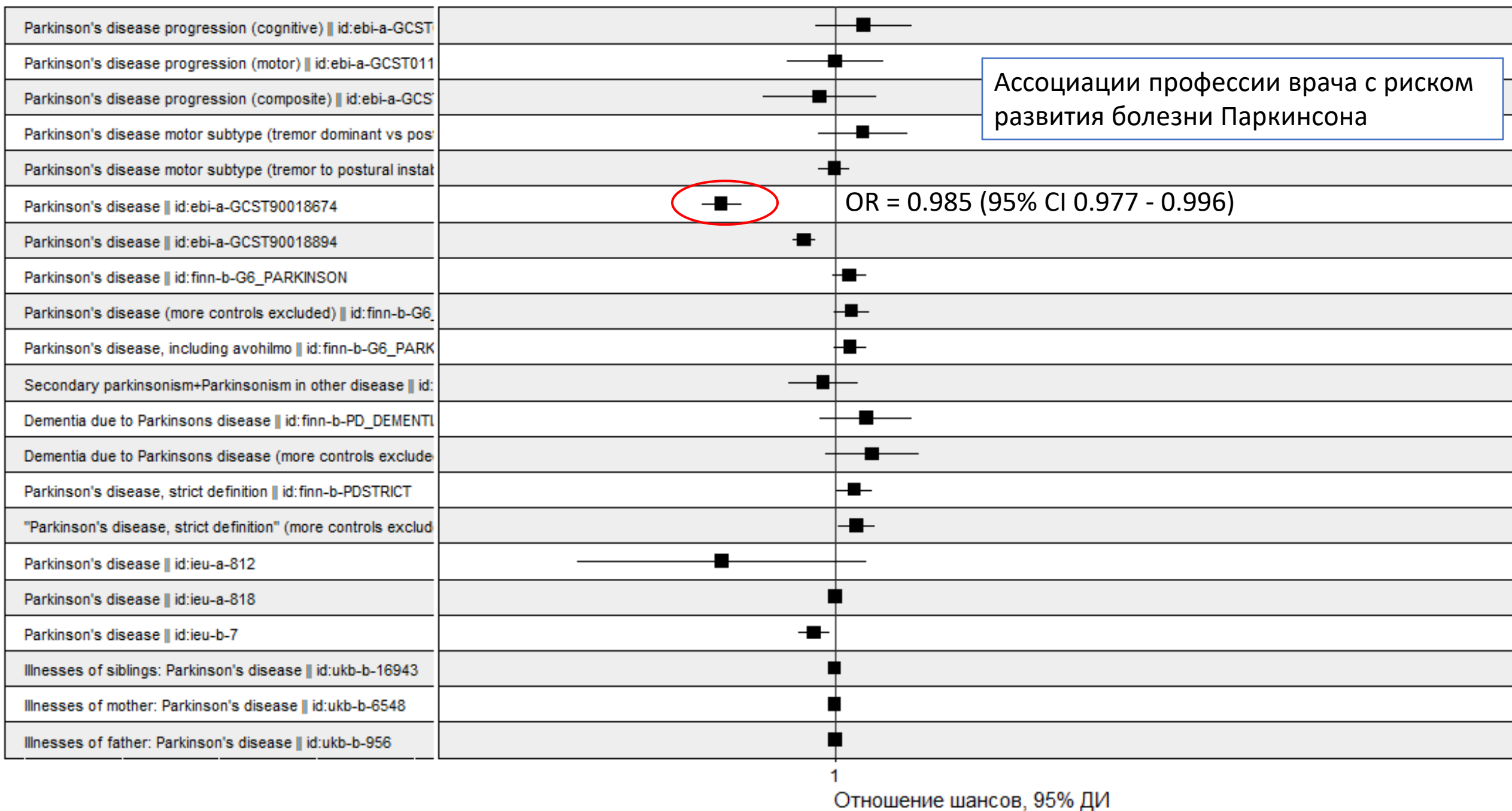
Ассоциации профессии врача с риском развития сахарного диабета

OR = 1.0143 (96% CI 1.009 - 1.0194, P<3e-8)

OR = 0.99 (96% CI 0.0090 - 0.0094, P=1,5e-17)

1

Отношение шансов, 95% ДИ



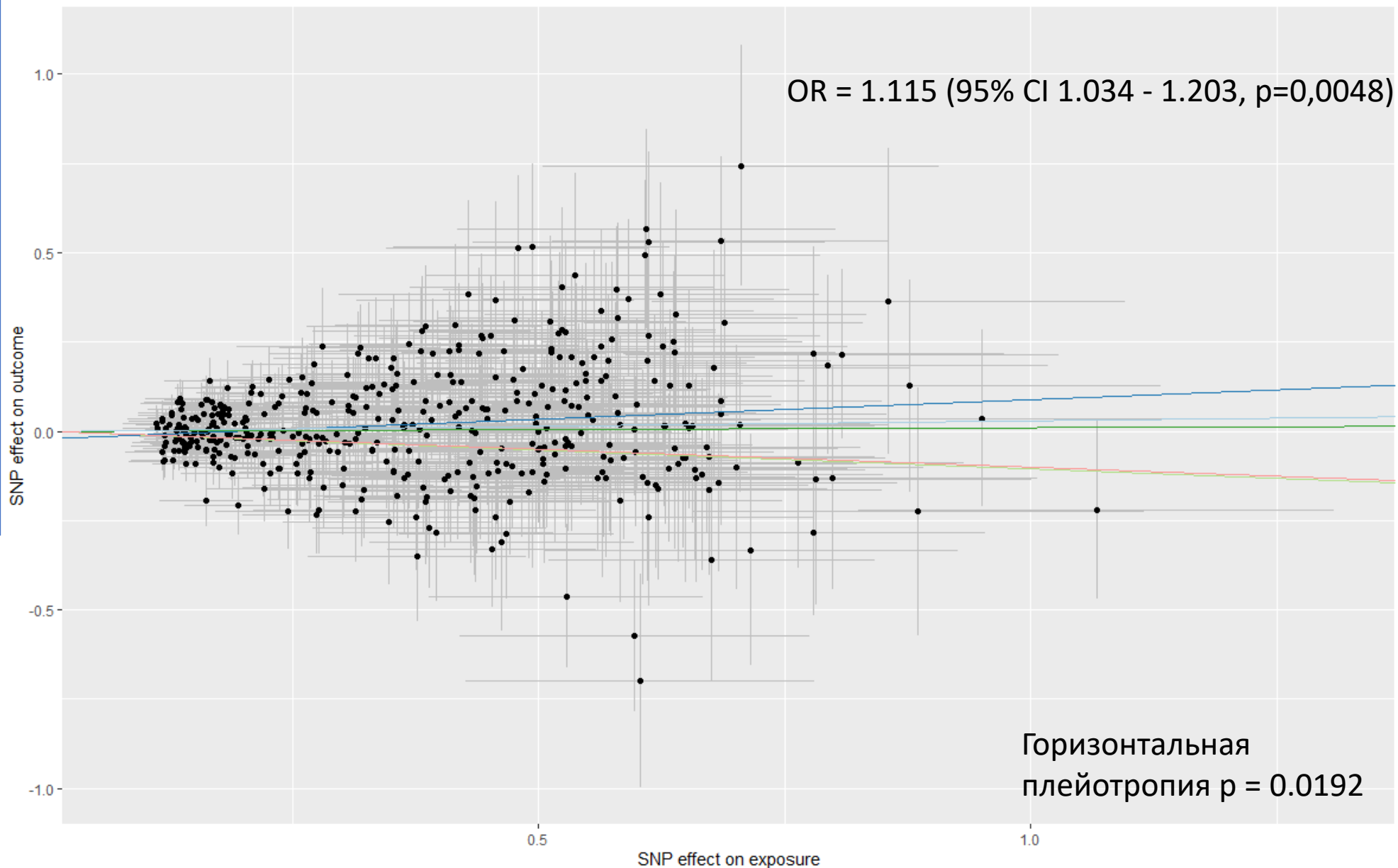
Ассоциации профессии врача с функциональным исходом инсульта

Однонуклеотидные **вариации, связанные с тяжестью инсульта**, извлечены из базы данных **GISCOME** (Genetics of Ischaemic Stroke Functional Outcome network), содержащей данные 12 полногеномных исследований, проведенных Международным консорциумом генетики инсульта. GISCOME включает суммарные данные о **8000000** генетических вариаций, связанных с исходом ишемического инсульта у **8831** пациента.



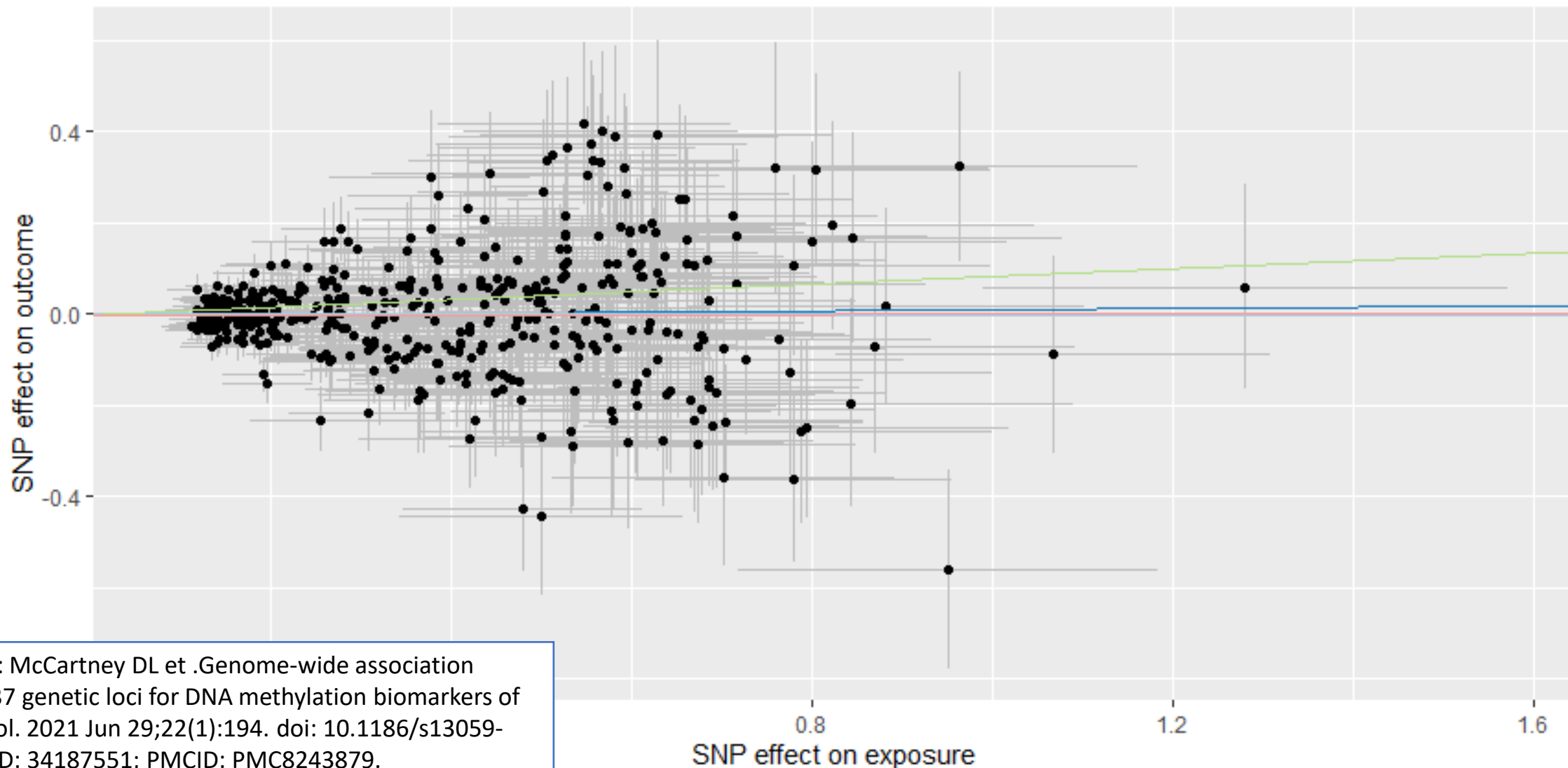
MR Test

- Inverse variance weighted
- MR Egger
- Simple mode
- Weighted median
- Weighted mode



Ассоциации профессии врача с процессами старения (маркер HannumAge, основанный на метилировании ДНК)

MR Test

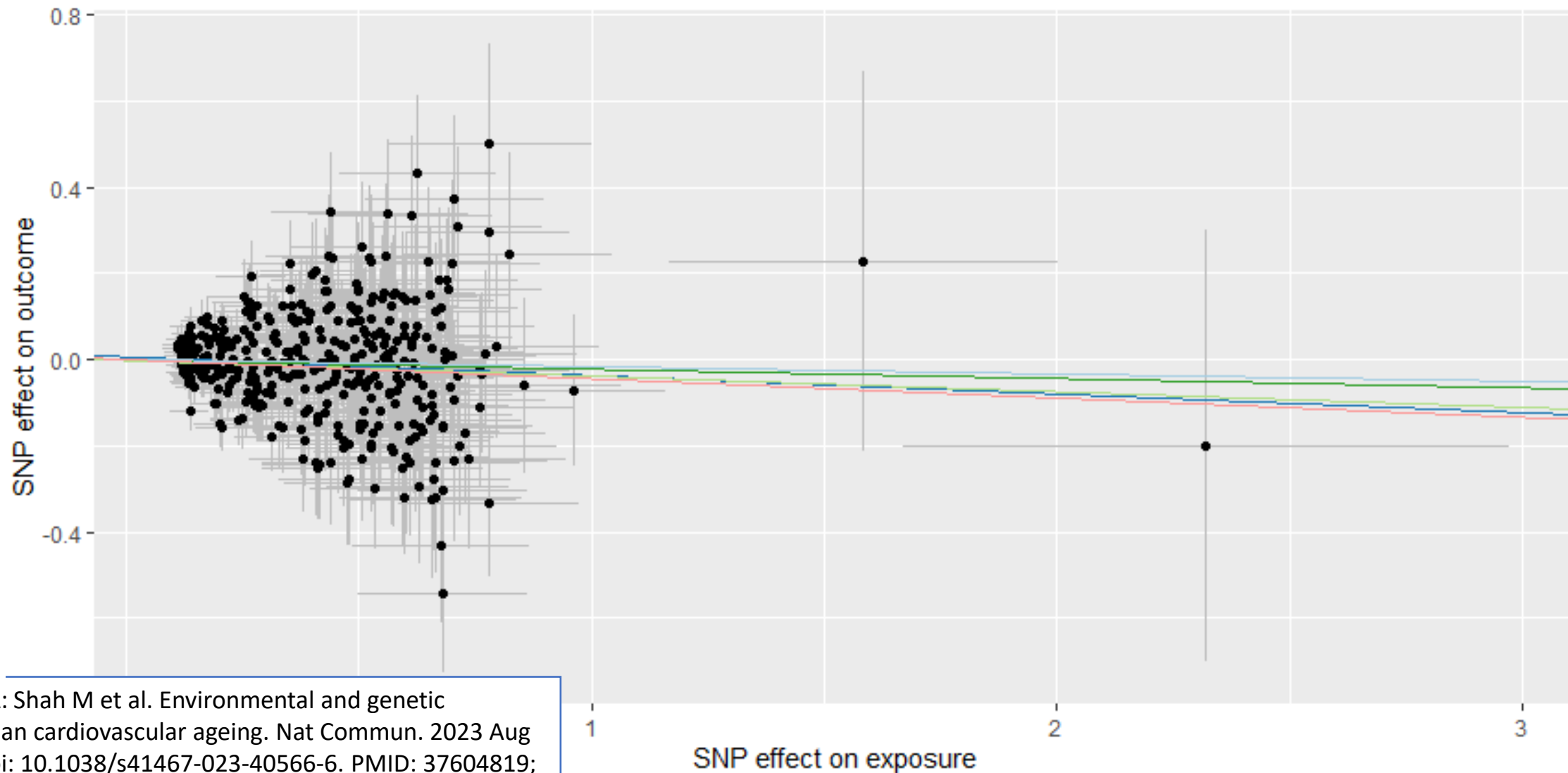


RAW GWAS DATA: McCartney DL et al. Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging. *Genome Biol.* 2021 Jun 29;22(1):194. doi: 10.1186/s13059-021-02398-9. PMID: 34187551; PMCID: PMC8243879.

Ассоциации профессии врача с
процессами кардиоваскулярного старения

MR Test

- Inverse variance weighted
- MR Egger
- Simple mode
- Weighted median
- Weighted mode



RAW GWAS DATA: Shah M et al. Environmental and genetic predictors of human cardiovascular ageing. Nat Commun. 2023 Aug 21;14(1):4941. doi: 10.1038/s41467-023-40566-6. PMID: 37604819;



Chocolate consumption and Noble laureates

Aloys Leo Prinz [Show more](#) [+ Add to Mendeley](#) [Share](#) [Cite](#)<https://doi.org/10.1016/j.ssaho.2020.100082>[Get rights and content](#)Under a Creative Commons [license](#) [Open access](#)

Highlights

- Chocolate consumption per capita is positively correlated with the stock of Nobel prizes per capita.
- A two-stage Heckman selection model is estimated.
- The correlation remains after control for scientific articles and R&D expenditures.
- It remains unclear whether the correlation is spurious or an indication for hidden variables.

Недостатки исследования (и метода) и пути коррекции:

- 1.Плейотропия генетических вариантов:** Генетический вариант влияет на несколько признаков, что может искажать результаты. Для минимизации этого эффекта использован метод MR-Egger.
- 2.Слабая инструментальная переменная:** Если генетические варианты слабо связаны с изучаемым воздействием, это может привести к низкой статистической мощности (фильтрация по F-статистике).
- 3.Ограниченная интерпретируемость:** Результаты МР отражают усредненные эффекты на популяционном уровне и не всегда применимы к индивидуальным случаям
- 4.Зависимость от качества данных:** Точность метода сильно зависит от качества и репрезентативности данных GWAS, а также от корректного выбора инструментальных переменных.

Достоинства метода и исследования:

- 1.Устранение смешивающих факторов:** Поскольку генетические варианты распределяются случайным образом при зачатии, метод позволяет минимизировать влияние смешивающих факторов, таких как образ жизни, социально-экономический статус и окружающая среда.
- 2.Оценка причинно-следственных связей:** МР предоставляет возможность установить причинно-следственные связи, что особенно важно в условиях, где проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) невозможно или неэтично.
- 3.Устойчивость к обратной причинности:** Поскольку генетические варианты предшествуют фенотипическим проявлениям, метод менее подвержен влиянию обратной причинности.

Профессия врача ассоциирована с:

Повышенным риском развития инфаркта миокарда (но также с пониженным риском осложнений вследствие инфаркта)

- OR = 1.042 (95% CI 1.02 to 1.0624)

Повышенным риском развития сахарного диабета I типа

- OR = 1.0143 (96% CI 1.009 - 1.0194, $P < 3e-8$)

Повышенным риском развития инсульта вследствие окклюзии крупных сосудов

- OR = 1.12 (95% CI 1.031 - 1.241)

Повышенным риском неблагоприятного исхода инсульта (3-6 баллов по шкале mRs через 90 дней после ОНМК)

- OR = 1.115 (95% CI 1.034 - 1.203, $p = 0,0048$)

Пониженным риском развития болезни Паркинсона

- OR = 0.985 (95% CI 0.977 - 0.996)

Не получено данных в пользу статистической ассоциации профессии врача с ускоренными процессами старения, основываясь на анализе маркеров, связанных с метилированием генов



**Институт неотложной и
восстановительной хирургии
им.В.К.Гусака**



iursdn.ru



Благодарю за внимание!

Филимонов Дмитрий Алексеевич
neuro.dnmu@gmail.com
d.filimonov@neuro-science.ru
+7949 32 19 384

