

УДК: 616.12-008.331.1:616.127-005.8-056.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

Нелипидные генетические предикторы развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у пациентов, страдающих гипертонической болезнью

М.С. Тюрюпов, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин, Т.С. Свеклина, Г.Г. Кутелев, Н.Т. Мирзоев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Анализируются ассоциации основных нелипидных геномных биомаркеров с возникновением ишемической болезни сердца и нестабильным течением заболевания с развитием инфаркта миокарда у 164 пациентов, страдающих гипертонической болезнью I–III стадий. Исследование проходило в 2 этапа. На первом этапе проводился поиск нелипидных генетических предикторов ишемической болезни сердца без учета особенностей ее клинического течения. На втором этапе изучали возможность выделения генетических предикторов осложненного течения ишемической болезни сердца с развитием инфаркта миокарда. Во всех случаях проверки гипотез различие признавалось статистически значимым при $p < 0,05$. Установлено, что наличие ишемической болезни сердца у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, было ассоциировано с достоверным преобладанием генетических биомаркеров только в 4 однонуклеотидных полиморфизмах: в системе гемостаза (4G4G *SERPINE 1*), провоспалительных цитокинов (аллель T *IL-1b-511*, аллель C *IL-1b-1473*) и врожденного иммунитета (FF *TLR3-412*). Развитие инфаркта миокарда было ассоциировано с двумя генетическими полиморфизмами: в системе провоспалительных цитокинов (CC *IL-6 -174*) и гемостаза (4G4G *SERPINE 1*). В целом среди изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов статистически значимый результат в прогнозировании ишемической болезни сердца продемонстрировали генетические биомаркеры системы гемостаза, провоспалительных цитокинов и врожденного иммунитета. В отношении инфаркта миокарда прогностической ценностью могут обладать генетические биомаркеры системы гемостаза и провоспалительных цитокинов. Использование данных генетических биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, позволит лучше стратифицировать риск, оценить прогноз в этой группе, что значительно снизит затраты на проведение полногеномного исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; кардиоваскулярные осложнения; кардиоваскулярный риск; генетические биомаркеры; однонуклеотидные полиморфизмы; низкоинтенсивное воспаление; немодифицируемые предикторы риска.

Как цитировать

Тюрюпов М.С., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Свеклина Т.С., Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т. Нелипидные генетические предикторы развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у пациентов, страдающих гипертонической болезнью // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 2. С. 197–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

Non-lipid genetic predictors of the development of coronary heart disease and myocardial infarction in patients with hypertension

M.S. Tyuryupov, K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, T.S. Svyoklina, G.G. Kutelev, N.T. Mirzoev

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The associations between the main non-lipid genomic biomarkers and coronary heart disease occurrence and the unstable course of the disease with the development of myocardial infarction in 164 patients with stage I–III hypertension were investigated. The study was conducted in two stages. At the first stage, the non-lipid genetic predictors of coronary heart disease were determined without considering the characteristics of its clinical course. At the second stage, the possibility of identifying genetic predictors of the complicated course of coronary heart disease with the development of myocardial infarction was studied. In hypothesis testing, the difference was considered significant at $p < 0.05$. It was found that the presence of coronary heart disease in patients with hypertension was associated with a significant predominance of genetic biomarkers in four single-nucleotide polymorphisms: in the hemostasis system (4G4G *SERPINE 1*), pro-inflammatory cytokines (T allele *IL-1b-511*, C allele *IL-1b-1473*), and innate immunity (FF *TLR3-412*). The development of myocardial infarction was associated with two genetic polymorphisms: pro-inflammatory cytokine system (CC *IL-6-174*) and hemostasis (4G4G *SERPINE 1*). In general, among the single-nucleotide polymorphisms studied, statistically significant results in predicting coronary heart disease were demonstrated by genetic biomarkers of the hemostatic system, pro-inflammatory cytokines, and innate immunity. In relation to myocardial infarction, genetic biomarkers of the hemostatic system and pro-inflammatory cytokines may have prognostic value. The use of genetic biomarker data as unfavorable prognosis predictors in patients with hypertension enables better risk stratification and assessment of the prognosis in these patients, which will significantly reduce the costs of conducting a genome-wide study.

Keywords: coronary heart disease; myocardial infarction; cardiovascular complications; cardiovascular risk; genetic biomarkers; single nucleotide polymorphisms; low-intensity inflammation; non-modifiable risk predictors.

To cite this article

Tyuryupov MS, Shulenin KS, Cherkashin DV, Svyoklina TS, Kutelev GG, Mirzoev NT. Non-lipid genetic predictors of the development of coronary heart disease and myocardial infarction in patients with hypertension. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(2): 197–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

Received: 13.02.2024

Accepted: 13.04.2024

Published: 03.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

高血压患者冠心病和心肌梗死的非血脂遗传预测因子

M.S. Tyuryupov, K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, T.S. Svyoklina, G.G. Kutelev, N.T. Mirzoev

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

摘要

本文分析了164例高血压 I-III 期患者的主要非血脂基因组生物标志物与冠心病发生的关系，以及冠心病的不稳定病程与心肌梗死发生的关系。研究分两个阶段进行。在第一阶段，寻找冠心病的非血脂遗传预测因素，但不考虑其临床过程的特殊性。在第二阶段，研究了确定缺血性心脏病复杂病程和心肌梗死发生的遗传预测因素的可能性。在所有假设检验中，当 $p < 0.05$ 时，差异被认为具有统计学意义。发现高血压患者冠心病的发生与以下4个单核苷酸多态性基因生物标志物的显著流行有关：止血系统（4G4G SERPINE 1）、促炎细胞因子（IL-1b T 等位基因-511、IL-1b C 等位基因-1473）和先天免疫（FF TLR3-412）。心肌梗死的发生与两种基因多态性有关：促炎细胞因子（CC IL-6 -174）和止血基因（4G4G SERPINE 1）。总体而言，在所研究的单核苷酸多态性中，止血系统、促炎细胞因子和先天性免疫的遗传生物标志物在预测冠心病方面具有显著的统计学意义。对于心肌梗死，止血系统和促炎细胞因子的遗传生物标志物可能具有预后价值。利用这些遗传生物标志物作为高血压患者不良预后的预测因子，可以更好地对这一群体进行风险分层和预后评估，从而大大降低全基因组研究的成本。

关键词：冠心病；心肌梗死；心血管并发症；心血管风险；基因生物标志物；单核苷酸多态性；低强度炎症；不可改变的风险预测因子。

引用本文

Tyuryupov MS, Shulenin KS, Cherkashin DV, Svyoklina TS, Kutelev GG, Mirzoev NT. 高血压患者冠心病和心肌梗死的非血脂遗传预测因子. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(2): 197–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma626848>

收稿：13.02.2023

录用：13.04.2024

发表：03.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности взрослого населения Российской Федерации, составляя 43,8 % от общего числа летальных исходов. В структуре смертности от ССЗ на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 54,2 %, что делает ее крайне актуальной проблемой¹. В настоящее время известно более 200 факторов риска развития ИБС, в том числе и генетических. Долгое время акцент в поиске предикторов коронарной болезни сердца был смещен в сторону липидных биомаркеров. Однако в последнее время все большее внимание стало уделяться нелипидным предикторам ИБС и, в частности, низкоинтенсивному воспалению (*low-grade inflammation*), являющемуся важной составляющей сердечно-сосудистого континуума. Неудивительно, что уровни провоспалительных маркеров демонстрируют хорошую корреляцию с сердечно-сосудистым риском [1]. В метаанализе Y. Li et al. [2], объединившем результаты 14 исследований с общим количеством участников 83 995, показана достоверная взаимосвязь высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) с риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Эта взаимосвязь находит подтверждение и в более современных работах [3, 4]. Аналогичные данные были получены и для других провоспалительных агентов. Так, в исследовании STABILITY, объединившем 14 611 пациентов, была показана четкая связь риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений с повышенным (≥ 2 нг/л) уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови [5]. Это справедливо и в отношении провоспалительных цитокинов более высокого порядка, к которым следует относить ИЛ-1, являющийся основным иммунокомпетентным биомаркером, который способен стимулировать выработку как СРБ, так и ИЛ-6 [6].

Кроме того, в поддержании хронического воспаления и прогрессии атеросклероза может играть ключевую роль нарушение регуляции в системе толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor — TLR). В настоящее время уже имеется ряд экспериментальных исследований на лабораторных животных, убедительно демонстрирующих значимую роль TLR в атерогенезе. Так, в исследовании A. Kappelouzou et al. [7] продемонстрирована высокая корреляция экспрессии TLR типов 2, 3, 4 и 8 с прогрессированием атеросклероза в аорте кроликов-самцов. Определенный вклад в прогрессирование атеросклеротического поражения артерий вносит и дисрегуляция системы гемостаза. Имеются данные об ассоциации более высоких уровней ингибитора активатора плазминогена 1 и гомоцистеина с образованием потенциально более «опасных» коронарных бляшек (атеросклеротических

бляшек с тонкой крышкой и крупных атеросклеротических бляшек) [8].

Тем не менее имеет место ряд ограничений, не позволяющих использовать уровни данных биомаркеров в качестве надежных предикторов ИБС и развития инфаркта миокарда (ИМ). В частности, экспрессия белков воспаления может меняться под воздействием персистирующей инфекции. Отсюда возникает необходимость в поиске более надежных немодифицируемых предикторов риска, к которым могут быть отнесены генетические полиморфизмы. Так, в исследовании M. Asif et al. [9] показана корреляция развития ИБС с полиморфизмами гена белка, связанного с рецептором к липопротеидам низкой плотности. В базе данных Британского кардиологического фонда имеется 1122 уникальных варианта рецепторов к липопротеидам низкой плотности, которые также ассоциированы с развитием ИБС и входят в генетический скрининг на семейную гомозиготную гиперхолестеринемию (СГХС)². Аналогичные исследования имеются и в отношении белка аполипопротеина В-100 [10].

Также имеются исследования в отношении полиморфизмов генов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9* — PCSK9). Известно о полиморфизмах генов PCSK9, как усиливающих ее функцию, так и угнетающих ее. Так, аллель Т однонуклеотидного полиморфизма rs11206510, повышающий ее активность, ассоциирован с высоким риском развития ИМ у пациентов, страдающих ИБС [11]. В свою очередь полиморфизмы гена PCSK9 Y142X, C679X и R46L обладают протективным влиянием в отношении развития ИБС и инфаркта миокарда [12]. К более редким относятся полиморфизмы адаптерного белка рецептора к липопротеидам низкой плотности 1 (*LDLRAP1*): 432insA в экзоне 4 и G65A в экзоне 1 (p. trp22ter) — они ассоциированы с развитием СГХС [13, 14].

В отношении нелипидных генетических биомаркеров ИБС хотя и имеются публикации, но их гораздо меньше, а полученные результаты достаточно противоречивы, что создает потребность в новых исследованиях, чтобы подтвердить или опровергнуть вклад каких-либо однонуклеотидных полиморфизмов в развитие ИБС и ИМ.

Цель исследования — провести анализ ассоциаций основных нелипидных геномных биомаркеров с возникновением ИБС и нестабильным течением заболевания с развитием ИМ у пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По дизайну исследование является ретроспективным когортным исследованием типа случай-контроль.

¹ Демографический ежегодник России [Internet]. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demogr_ejegod_2023.pdf (дата обращения: 17.03.2024).

² British Heart Foundation. LDLR Database. [Internet]. URL: http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/summary.php?select_db=LDLR&show=sum. (Дата обращения: 11.01.2024).

В исследование были включены 164 пациента, страдающих ГБ I–III стадий. Медиана возраста пациентов составила 67 (57–74) лет, 90 (54,9 %) из них были мужчины. У 144 (87,8 %) пациентов наблюдалась дислиппротеидемия, у 101 пациента (61,6 %) имело место абдоминальное ожирение (АО) 1–2 степени, у 84 (51,2 %) пациентов была диагностирована ИБС, у 52 (31,74 %) — предиабет (нарушение толерантности к глюкозе и/или нарушенная гликемия натощак), у 34 (20,7 %) — хроническая болезнь почек (ХБП) С1–С3б стадии. Половозрастные и клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе проводился поиск нелипидных генетических предикторов ИБС без учета особенностей ее клинического течения. Для этого все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Всем пациентам проводилось генетическое типирование врожденного иммунитета (лейкоцитарного человеческого антигена 2-го класса (*HLA-DRB1*), толл-подобных рецепторов 3-го типа (*TLR3-412 L/F*)), воспалительных цитокинов (*IL-6* (-174 C/G, rs 1800795), *IL-1b* (-511 T/C, -1473 G/C), *IL-10* (-1082 G/A, rs1800896), фактора некроза опухоли α (-308 G/A), системы регуляции артериального давления (ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (*ACE* Alu I/D, rs 4646994), ангиотензина 2 (-235 M/T), системы гемостаза (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (*SERPINE 1* (*PAI-1*)-675 5G/4G), 13 фактора свертывания (*F13A1-35 V/L*), интегрин-бета 3 (*ITGB3-33 L/P*)), фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (methylentetrahydrofolate reductase — *MTHFR*) -677 C/T, rs 1801133), метионин-синтаза-редуктазы (methionine synthase reductase — *MTRR-66 A/G*, rs 1801394) и индукторов апоптоза — атаксии-телеангиэктазии мутации (*ATM-185 Asp/Asn*, rs 1801516). На втором этапе изучали возможность выделения генетических предикторов осложненного течения ИБС с развитием ИМ.

Для проведения генетического типирования использовалась периферическая кровь пациентов, которую забирали в пробирки этилендиаминтетрауксусной кислоты при выписке. Выделение ДНК проводили

с использованием набора «ГС-генетика», а амплификацию ДНК — на приборе «ДТ-Прайм» общества с ограниченной ответственностью «ДНК-технология» (Россия).

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Вирус» и соответствует положениям Хельсинкской декларации. Исследование одобрено на заседании этического комитета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 271 от 22.11.2022). Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, обработку персональных данных и участие в исследовании.

При описании данных для числовых переменных, распределенных нормально, использовалось среднее и стандартное отклонение M (SD), для негауссовских переменных — медиана и межквартильный размах Me [Q_1-Q_3]. Для номинальных и порядковых данных в описательной статистике использовалось количество вхождений каждого значения и доли каждого значений по отношению ко всей выборке n (m %). Поиск отличий осуществлялся методом проверки статистических гипотез. Для нормальных выборок использовался критерий Стьюдента, для негауссовских — критерий Манна – Уитни. Номинальные и порядковые выборки сравнивались при помощи критерия хи-квадрат, при малых выборках (хотя бы одно из ожидаемых меньше 10) — точного критерия Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различие признавалось статистически значимым при $p < 0,05$. Расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наличие ИБС у пациентов, страдающих ГБ, было ассоциировано с достоверным преобладанием генетических биомаркеров только в 4 однонуклеотидных полиморфизмах: в системе гемостаза (4G4G *SERPINE 1*), провоспалительных цитокинов (аллель T *IL-1b-511*, аллель C *IL-1b-1473*) и врожденного иммунитета (FF *TLR3-412*) (рис. 1).

Развитие ИМ было ассоциировано с двумя генетическими полиморфизмами: в системе провоспалительных

Таблица 1. Половозрастные и клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование на разных этапах, абс. (%)
Table 1. Gender, age and clinical laboratory parameters of patients included in the study at different stages, abs. (%)

Показатель	1-й этап		p	2-й этап		p
	есть ИБС, $n = 84$	нет ИБС, $n = 80$		есть ИМ, $n = 30$	нет ИМ, $n = 54$	
Возраст, лет	66	63,5	–	67	72,4	–
Мужской пол	38 (45,2)	52 (65)	0,01	17 (56,9)	21 (38,9)	0,21
Курение	46 (54,8)	36 (45)	0,21	20 (66,7)	26 (48,1)	0,1
Дислиппротеидемия	74 (88,1)	70 (87,5)	0,91	28 (93,3)	46 (85,1)	0,27
Предиабет	34 (40,5)	18 (22,5)	0,01	12 (40)	22 (40,7)	0,95
ХБП	15 (17,9)	19 (23,8)	0,35	7 (23,5)	8 (14,8)	0,33
Абдоминальное ожирение	53 (63,1)	48 (60)	0,68	23 (76,7)	30 (55,6)	0,06

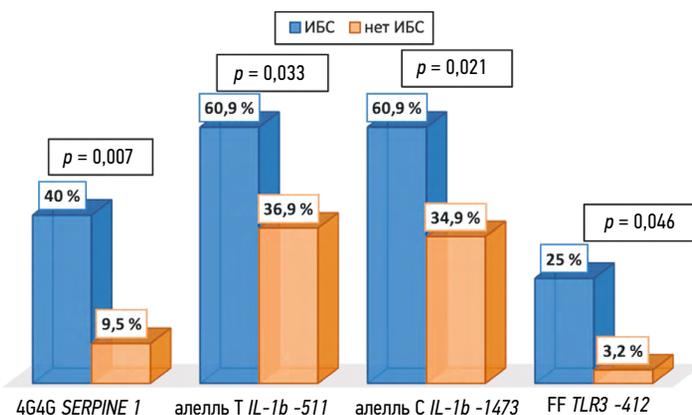


Рис. 1. Частота встречаемости генетических биомаркеров у пациентов, страдающих ГБ, ассоциированных с развитием ИБС
Fig. 1. Frequency of occurrence of genetic biomarkers in patients with hypertension associated with the development of coronary heart disease

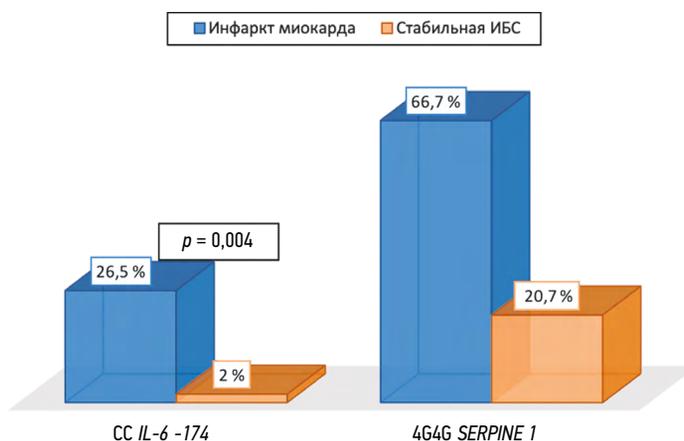


Рис. 2. Частота встречаемости генетических биомаркеров у пациентов со стабильным течением ИБС и перенесших ИМ
Fig. 2. Frequency of occurrence of genetic biomarkers in patients with stable ischemic heart disease and post-myocardial infarction

цитокинов (CC *IL-6-174*) и гемостаза (4G4G *SERPINE 1*) (рис. 2).

Продемонстрирована связь генотипа 4G4G полиморфизма гена *SERPINE 1* системы гемостаза с высоким риском развития как ИБС, так и ИМ у пациентов, страдающих ИБС. Так, в группе пациентов, страдающих ИБС, значительно чаще встречался данный генотип (40 % против 9,5 %; $p = 0,007$, отношение шансов (ОШ) 11,4 95 % ДИ 2,24–89,2). Аналогичное влияние этого полиморфизма было продемонстрировано и на риск развития ИМ. В группе пациентов, перенесших ИМ, он встречался значительно чаще (66,7 % против 20,7 %; $p = 0,026$, ОШ = 14, 95 % ДИ 1,85–296,1).

В метаанализе Y. Liu et al. [15], объединившем почти 150 тысяч человек различных этнических популяций, продемонстрирована ассоциация полиморфизма данного гена с развитием атеросклеротических заболеваний. В исследовании А.Л. Гончара и др. [16] показан практически двукратный перевес встречаемости генотипа 4G4G у пациентов, перенесших ИМ (41,2 % против 28,7 %; $p = 0,01$). В более современном исследовании А. Вагратоглу [17] продемонстрирован негативный вклад данного генотипа

в развитие коронарного атеросклероза. Подобное влияние этого генотипа можно объяснить более высокой экспрессией тканевого активатора плазминогена 1-го типа у его носителей [18]. Давно известно, что он является мощным антифибринолитическим ферментом [19]. В этом ключе прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных сосудов у носителей данного генотипа можно объяснить высокой потенциальной способностью к тромбообразованию за счет низкой активности антифибринолитической системы.

В нашем исследовании также наблюдалась связь полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов с развитием ИБС и ИМ. Так, аллель T полиморфизма гена *IL-1b -511* был ассоциирован с наличием у пациентов, страдающих ИБС (60,9 % против 36,9 %; $p = 0,033$, ОШ = 2,66, 95 % ДИ = 1,09–6,78). В настоящее время существуют противоречивые мнения по поводу ассоциации данного аллеля с риском развития ИБС. Так, в метаанализе L. Zhou [20] показано, что данный полиморфизм не имеет никакой связи с развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании Н. Раи [21] показана протективная

функция аллеля Т и негативная — аллеля С данного гена. По их данным, носительство аллеля С достоверно увеличивает риск развития ИБС ($p = 0,041$, ОШ = 1,36). В противовес этому, Е.А. Захарьян, О.Ю. Грицкевич [22] выявили связь генотипа ТТ с развитием ИБС у европеоидов. В их исследовании данный генотип повышал риск развития ИБС в 2 раза (ОШ = 2,2, 95 % ДИ = 1,3–3,6). Логичнее всего подобную гетерогенность результатов исследователей объяснить этническими различиями исследуемых групп пациентов. Все это в очередной раз подтверждает потребность в проведении новых исследований и переоценке вклада этого полиморфизма в развитие сердечно-сосудистой патологии. Также была показана связь с ИБС и для аллеля С полиморфизма гена *IL-1b-1473*. Данный аллель наблюдался значимо чаще в группе пациентов, страдающих ИБС (60,9 % против 34,9 %; $p = 0,021$, ОШ = 2,9, 95 % ДИ = 1,97–7,4). В настоящее время отсутствуют убедительные сведения о влиянии данного полиморфизма на сердечно-сосудистую патологию.

В нашем исследовании к тому же была выявлена корреляция генотипа СС полиморфизма гена *IL-6-174 C/G*, rs 1800795 с развитием ИМ у пациентов со стабильным течением ИБС. Данный генотип встречался значимо чаще у пациентов, имеющих ИМ в анамнезе (26,5 % против 2 %, $p = 0,004$, ОШ = 25,7, 95 % ДИ = 3,85–520,71). В ряде исследований отмечена подобная корреляция носительства данного генотипа с риском развития тромбозов различных локализаций, в том числе и коронарного артериального русла. Так, в метаанализе, объединившем около 30 тысяч человек, убедительно показана связь данного генотипа с риском ИМ и других артериальных тромбозов [23]. Это можно объяснить более высоким уровнем экспрессии ИЛ-6 у обладателей данного полиморфизма [24].

Также нами было установлено, что имеется связь полиморфизма гена *TLR*, относящегося к системе врожденного иммунитета, с развитием ИБС. Так, в группе пациентов, страдающих ИБС, значимо чаще встречался генотип FF полиморфизма гена *TLR3-412* (25 % против 3,2 %; $p = 0,046$, ОШ = 10,33, 95 % ДИ = 1,1–119,58). В отношении вклада данного полиморфизма в течение сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС, в частности, в настоящее время исследования отсутствуют. Однако имеется ряд публикаций, оценивающих ассоциацию данного полиморфизма с негативным и протективным влиянием в отношении ряда других нозологий. В настоящее время показана ассоциация данного полиморфизма с некоторыми аутоиммунными и онкологическими заболеваниями [25–28]. Известно, что *TLR3* связывают двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) вирусов, бактерий, грибов и матричную РНК, выделяемую из некротизированных клеток [29].

Интересно исследование G. Cooke et al. [30], в котором была продемонстрирована ассоциация генотипа FF с усиленной потенциальностью фибробластов к пролиферации.

Этим вполне возможно объяснить прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с носительством этого генотипа.

В целом нами получены данные о влиянии основных нелипидных генетических биомаркеров на развитие ИБС и ИМ у пациентов, страдающих гипертонической болезнью. К предикторам развития ИБС следует относить генотип 4G4G полиморфизма гена *SERPINE 1*, генотип ТТ полиморфизма гена *IL-1b-511*, аллель С полиморфизма гена *IL-1b-1473*, генотип FF полиморфизма гена *TLR3-412*. Негативное влияние генотипа 4G4G полиморфизма гена *SERPINE 1* и генотипа СС полиморфизма гена *IL-6-174 C/G*, rs 1800795 доказано в отношении риска развития ИМ у лиц со стабильным течением ИБС. Использование данных генетических биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, позволит лучше стратифицировать риск, оценить прогноз в этой группе, что значительно снизит затраты на проведение полногеномного исследования.

ВЫВОДЫ

Носительство генотипа 4G4G гена *SERPINE 1*, ассоциированного с потенциальностью к гиперкоагуляции, повышает риск развития ИБС в 4 раза.

Носительство аллелей и генотипов провоспалительных цитокинов, ассоциированных с их большей экспрессией, также значимо чаще повышает риск развития ИБС и ИМ: генотип ТТ полиморфизма гена *IL-1b-511* более, чем в 2 раза, аллель С полиморфизма гена *IL-1b-1473* почти в 3 раза. Носительство генотипа СС полиморфизма гена *IL-6-174 C/G* повышает риск развития ИМ у лиц, страдающих ИБС, в более чем 10 раз.

Полиморфизмы генов системы толл-подобных рецепторов также ассоциированы с риском развития ИБС. Так, в группе пациентов, страдающих ИБС, генотип FF полиморфизма гена *TLR3-412* встречался в 8 раз чаще.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. М.С. Тюрюпов — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи, анализ данных; К.С. Шуленин — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи, анализ данных; Т.С. Свеклина — обзор публикаций, написание статьи; Т.Г. Мирзоев — обзор публикаций, написание статьи; Г.Г. Кутелев — сбор клинического материала, составление базы данных, статистическая обработка, написание статьи; Д.В. Черкашин — сбор клинического материала, составление базы данных, статистическая обработка, написание статьи.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. M.S. Tyuryupov — development of the general concept, study design, article writing, data analysis; K.S. Shulenin — development of the general concept, study design, article writing, data analysis; T.S. Svekline — review of publications, writing the article; T.G. Mirzoev — review of publications, writing the article; G.G. Kutelev — collection of clinical material, database compilation, statistical processing, article writing; D.V. Cherkashin — collection of clinical material, database compilation, statistical processing, article writing.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022. Vol. 75, N. 5. P. 429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003
2. Li Y., Zhong X., Cheng G., Zhao C., et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2017. N. 259. P. 75–82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003
3. Lawler P.R., Bhatt D.L., Godoy, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N. 1. P. 113–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
4. Quispe R., Michos E.D., Martin S.S., et al. High-sensitivity c-reactive protein discordance with atherogenic lipid measures and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the aric study // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, N. 3. doi: 10.1161/JAHA.119.013600
5. Batra G., Ghukasyan Lakic T., Lindbäck J., et al. Stability investigators. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome // *JAMA Cardiol*. 2021. Vol. 6, N. 12. P. 1440–1445. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3079
6. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д. Роль гена IL-1 β 3953 C/T при развитии нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте в зависимости от цитокинового статуса // *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2021. Т. 2, № 4. С. 63–66. doi: 10.26739/2181-0974-2021-4-14
7. Kapelouzou A., Giaglis S., Peroulis M., et al. overexpression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 is correlated to the vascular atherosclerotic process in the hyperlipidemic rabbit model: the effect of statin treatment // *J Vasc Res*. 2017. Vol. 54, N. 3. P. 156–169. doi: 10.1159/000457797
8. Nakajima A., Libby P., Mitomo S., et al. Biomarkers associated with coronary high-risk plaques // *J Thromb Thrombolysis*. 2022. Vol. 54, N. 4. P. 647–659. doi: 10.1007/s11239-022-02709-2
9. Asif M., Bhat S., Nizamuddin S., Mustak M.S. TG haplotype in the LRP8 is associated with myocardial infarction in south Indian population // *Gene*. 2018. Vol. 642. P. 225–229. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.037
10. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, N. 1. P. 66. doi: 10.3390/genes12010066
11. Tzveova R., Yaneva-Sirakova T., Naydenova G. et al. Polymorphic variant rs11206510 in *pcsk9* and risk of coronary artery disease in bulgarians // *Acta Medica Bulgarica*. 2023. Vol. 50, N. 1 P. 19–26. doi: 10.2478/amb-2023-0003
12. Small A.M., Huffman J.E., Klarin D., et al. PCSK9 loss of function is protective against extra-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in a large multi-ethnic cohort // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N. 11. P. 0239752. doi: 10.1371/journal.pone.0239752
13. Andersen L., Estrella L., Andersen R. LDLR variant databases and familial hypercholesterolemia population studies // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, N. 6. P. 754–755. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.988
14. Arca M., Zuliani G., Wilund K., et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in *ARH*:

a clinical and molecular genetic analysis // *Lancet*. 2002. Vol. 359, N. 9309. P. 841–847. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07955-2

15. Liu Y, Cheng J, Guo X, et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects // *Gene*. 2018. Vol. 673. P. 167–173. doi: 10.1016/j.gene.2018.06.040

16. Гончар А.Л., Мосса И.Б., Иванов А.А., и др. Ассоциация полиморфных вариантов гена PAI-1 и мутации Factor V Leiden генетической предрасположенностью к инфаркту миокарда // Молекулярная и прикладная генетика. 2009. Т. 9. С. 114–120. EDN: ZYYIUP

17. Bayramoglu A., Bayramoglu G., Urhan Kucuk M., et al. Genetic variations of renin-angiotensin and fibrinolytic systems and susceptibility to coronary artery disease: a population genetics perspective // *Minerva Cardiol Angiol*. 2022. Vol. 70, N. 1. P. 16–24. doi: 10.23736/S2724-5683.20.05212-3

18. Gogu A.E., Motoc A.G., Stroe A.Z., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (pai-1) gene polymorphisms associated with cardiovascular risk factors involved in cerebral venous sinus thrombosis // *Metabolites*. 2021. Vol. 11, N. 5. P. 266. doi: 10.3390/metabo11050266

19. Капустин С.И., Сидорова Ж.Ю., Шмелева В.М. и др. Особенности аллельного полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных с тромбозом глубоких вен, осложненным тромбозом легочной артерии // Вестник гематологии. 2017. Т. 13. № 4. С. 37–42. EDN: MVMASL

20. Zhou L., Cai J., Liu G., et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N. 9. P. 45641. doi: 10.1371/journal.pone.0045641

21. Rai H., Sinha N., Kumar S., et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: separate evidences from the largest case-control study amongst north indians and an updated meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N. 4. P. 0153480. doi: 10.1371/journal.pone.0153480

22. Захарьян Е.А., Грицкевич О.Ю. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов IL1 β , EDN1 и NOS3 на индивидуальный генетический профиль пациентов с ишемической болез-

нью сердца в республике Крым // Вестник современной клинической медицины. 2023. Т. 16, № 6. С. 31–36. EDN: PMHYEQ
doi: 10.20969/VSKM.2023.16(6).31-36

23. Ren H., Zhang Y., Yao Y., et al. Association between the interleukin-6 genetic polymorphism 174G/C and thrombosis disorder risk: Meta-analysis of 10,549 cases and 19,316 controls // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N. 27. P. 4030. doi: 10.1097/MD.0000000000004030

24. Rai H., Collieran R., Cassese S., et al. Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm Res*. 2021. Vol. 70, N. 10. P. 1075–1087. doi: 10.1007/s00011-021-01505-7

25. Santos C.N.O., Magalhães L.S., Fonseca A.B.L., et al. Association between genetic variants in TREM1, CXCL10, IL4, CXCL8 and TLR7 genes with the occurrence of congenital Zika syndrome and severe microcephaly // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, N. 1. P. 3466. doi: 10.1038/s41598-023-30342-3

26. Ceylan A.C., Çavdarli B., Ceylan G.G., et al. Impact of inflammation-related genes on covid-19: prospective study at turkish cohort // *Tohoku J Exp Med*. 2023. Vol. 261, N. 3. P. 179–185. doi: 10.1620/tjem.2023.J071

27. Stefik D., Vranic V., Ivkovic N., et al. Potential Impact of Polymorphisms in Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7, 9, miR-146a, miR-155, and miR-196a Genes on Osteoarthritis Susceptibility // *Biology (Basel)*. 2023. Vol. 12, N. 3. P. 458. doi: 10.3390/biology12030458

28. Cheng D., Hao Y., Zhou W., Ma Y. Association between Toll-like receptor 3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis // *Tumour Biol*. 2014. N. 35. P. 71837–7846.

29. Chen Y., Lin J., Zhao Y., et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021. Vol. 22, N. 8. P. 609–632. doi: 10.1631/jzus.B2000808

30. Cooke G., Kamal I., Strengert M., et al. Toll-like receptor 3 L412F polymorphism promotes a persistent clinical phenotype in pulmonary sarcoidosis // *QJM*. 2018. Vol. 111, N. 4. P. 217–224. doi: 10.1093/qjmed/hcx243

REFERENCES

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003
2. Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75–82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003
3. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
4. Quispe R, Michos ED, Martin SS, et al. High-sensitivity c-reactive protein discordance with atherogenic lipid measures and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the aric study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e013600. doi: 10.1161/JAHA.119.013600
5. Batra G, Ghukasyan Lakic T, Lindbäck J, et al. Interleukin 6 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney

- Disease and Chronic Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1440–1445. doi:10.1001/jamacardio.2021.3079
6. Khasanjanova F, Tashkenbaeva E, Khaydarova D. The role of the IL-1B 3953 C/T gene in the development of unstable angina in young age men depending on the cytokine status. *Journal of Cardiorespiratory Research.* 2021;2(4):63–66. doi: 10.26739/2181-0974-2021-4-14
7. Kapelouzou A, Giaglis S, Peroulis M, et al. Overexpression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 is correlated to the vascular atherosclerotic process in the hyperlipidemic rabbit model: the effect of statin treatment. *J Vasc Res.* 2017;54(3):156–169. doi: 10.1159/000457797
8. Nakajima A, Libby P, Mitomo S, et al. Biomarkers associated with coronary high-risk plaques. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(4):647–659. doi: 10.1007/s11239-022-02709-2
9. Asif M, Bhat S, Nizamuddin S, Mustak MS. TG haplotype in the LRP8 is associated with myocardial infarction in south Indian population. *Gene.* 2018;642:225–229. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.037
10. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel).* 2021;12(1):66. doi: 10.3390/genes12010066
11. Tzveova R, Yaneva-Sirakova T, Naydenova G, et al. Polymorphic variant rs11206510 in *pcsk9* and risk of coronary artery disease in bulgarians. *Acta Medica Bulgarica.* 2023;50(1):19–26. doi: 10.2478/amb-2023-0003
12. Small AM, Huffman JE, Klarin D, et al. PCSK9 loss of function is protective against extra-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in a large multi-ethnic cohort. *PLoS One.* 2020;15(11):e0239752. doi: 10.1371/journal.pone.0239752
13. Andersen L, Estrella L, Andersen R. LDLR variant databases and familial hypercholesterolemia population studies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):754–755. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.988
14. Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in *ARH*: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet.* 2002;359(9309):841–847. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07955-2
15. Liu Y, Cheng J, Guo X, et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene.* 2018;673:167–173. doi:10.1016/j.gene.2018.06.040
16. Gonchar AL, Mosse I, Ivanov A, et al. Association of the *pa1-1* polymorphism and factor v leiden mutation with genetic predisposition to myocardial infarction. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika.* 2009;9:114–120. (In Russ.) EDN: ZYYIUP
17. Bayramoglu A, Bayramoglu G, Urhan Kucuk M, et al. Genetic variations of renin-angiotensin and fibrinolytic systems and susceptibility to coronary artery disease: a population genetics perspective. *Minerva Cardiol Angiol.* 2022;70(1):16–24. doi: 10.23736/S2724-5683.20.05212-3
18. Gogu AE, Motoc AG, Stroe AZ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (*pai-1*) gene polymorphisms associated with cardiovascular risk factors involved in cerebral venous sinus thrombosis. *Metabolites.* 2021;11(5):266. doi: 10.3390/metabo11050266
19. Kapustin SI, Sidorova JYu, Shmeleva VM, et al. The features of allele polymorphism of several hemostasis genes in patients with deep vein thrombosis complicated by pulmonary embolism. *The Bulletin of Hematology.* 2017;13(4):37–42. EDN: MVMASL
20. Zhou L, Cai J, Liu G, Wei Y, Tang H. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45641. doi: 10.1371/journal.pone.0045641
21. Rai H, Sinha N, Kumar S, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and their association with coronary artery disease: separate evidences from the largest case-control study amongst north indians and an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153480. doi: 10.1371/journal.pone.0153480
22. Zakharyan EA, Gritskevich OY. Impact of the single-nucleotide polymorphism of genes *il1β*, *edn1*, and *nos3* genes on the individual genetic profile of patients with coronary heart disease in the republic of crimea. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023;16(6):31–36. EDN: PMHYEQ doi: 10.20969/VSKM.2023.16(6).31-36
23. Ren H, Zhang Y, Yao Y, et al. Association between the interleukin-6 genetic polymorphism 174G/C and thrombosis disorder risk: Meta-analysis of 10,549 cases and 19,316 controls. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e4030. doi: 10.1097/MD.0000000000004030
24. Rai H, Collieran R, Cassese S, et al. Association of interleukin-6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res.* 2021;70(10–12):1075–1087. doi: 10.1007/s00011-021-01505-7
25. Santos CNO, Magalhães LS, Fonseca ABL, et al. Association between genetic variants in *TREM1*, *CXCL10*, *IL4*, *CXCL8* and *TLR7* genes with the occurrence of congenital Zika syndrome and severe microcephaly. *Sci Rep.* 2023;13(1):3466. doi: 10.1038/s41598-023-30342-3
26. Ceylan AC, Çavdarlı B, Ceylan GG, et al. Impact of inflammation-related genes on covid-19: prospective study at turkish cohort. *Tohoku J Exp Med.* 2023;261(3):179–185. doi: 10.1620/tjem.2023.J071
27. Silva MJA, Silva CS, da Silva Vieira MC, et al. The Relationship between *TLR3* rs3775291 Polymorphism and Infectious Diseases: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Genes (Basel).* 2023;14(7):1311. doi: 10.3390/genes14071311
28. Stefik D, Vranic V, Ivkovic N, et al. Potential Impact of Polymorphisms in Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7, 9, miR-146a, miR-155, and miR-196a Genes on Osteoarthritis Susceptibility. *Biology (Basel).* 2023;12(3):458. doi: 10.3390/biology12030458
29. Chen Y, Lin J, Zhao Y, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021;22(8):609–632. doi: 10.1631/jzus.B2000808
30. Cooke G, Kamal I, Strengert M, et al. Toll-like receptor 3 L412F polymorphism promotes a persistent clinical phenotype in pulmonary sarcoidosis. *QJM.* 2018;111(4):217–224. doi: 10.1093/qjmed/hcx243

ОБ АВТОРАХ

***Марк Сергеевич Тюрюпов**, слушатель ординатуры;
ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181;
e-mail: mark.tfyuryupov@icloud.com

Константин Сергеевич Шуленин, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052

Дмитрий Викторович Черкашин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Татьяна Сергеевна Свеклина, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9546-7049; eLibrary SPIN: 3561-6503,
e-mail: sveklina@rambler.ru

Геннадий Геннадьевич Кутелев, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511

Никита Тагирович Мирзоев, слушатель ординатуры;
ORCID: 0000-0002-9232-6459; eLibrary SPIN: 9826-5624

AUTORS INFO

***Mark S. Tyuryupov**, residency student;
ORCID: 0000-0002-8366-0594; eLibrary SPIN: 2886-7181;
e-mail: mark.tfyuryupov@icloud.com

Konstantin S. Shulenin, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0002-3141-7111; eLibrary SPIN: 8476-1052

Dmitry V. Cherkashin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Tatyana S. Sveklina, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0001-9546-7049; eLibrary SPIN: 3561-6503,
e-mail: sveklina@rambler.ru

Gennady G. Kutelev, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-6489-9938; eLibrary SPIN: 5139-8511

Nikita T. Mirzoev, residency student;
ORCID: 0000-0002-9232-6459; eLibrary SPIN: 9826-5624

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author