

Гончарова И. А.<sup>1, 2</sup>, Печерина Т. Б.<sup>2</sup>, Марков А. В.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>2, 3</sup>, Тарасенко Н. В.<sup>1, 4</sup>, Пузырев В. П.<sup>1, 4</sup>, Барбараш О.  $\Lambda$ .<sup>2, 3</sup>

- $^1$  НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия
- <sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия
- $^4$  ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

# Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, полиморфизм генов ADAMDEC1, ITGA4, ITGB5, CDKN2B-AS1, TLR4, OAS1, LIG1.

Ссылка для цитирования: Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В., Кашталап В.В., Тарасенко Н.В., Пузырев В.П., Барбараш О.Л. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу. Кардиология. 2018;58(8):33–44.

#### Резюме

Цель исследования. Оценка ассоциаций генов различных функциональных классов, в том числе фиброгенеза, с атеросклерозом коронарных артерий (КА) и особенностями его течения. Материалы и методы. В исследование включены 404 пациента с верифицированной хронической формой ишемической болезни сердца, которым проводилось коронарное шунтирование, с различным характером течения заболевания, характеризующимся наличием (n=188) или отсутствием (n=216) инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе; контрольная популяционная группа, состоящая из жителей Сибирского региона (n=285). Для анализа ассоциаций использованы 48 однонуклеотидных вариантов (SNP), локализованные в генах, ранее проявивших ассоциации с заболеваниями, входящими в состав сердечно-сосудистого континуума, такими как сахарный диабет, ИМ, атеросклероз. Генотипирование проведено с помощью масс-спектрометри. Результаты. Выявлены генетические маркеры, вносящие вклад в предрасположенность к развитию атеросклероза КА и определяющие характер течения заболевания. Риск развития атеросклероза выше для носителей генотипов ТТ гена ITGB5 (rs1007856) в 1,6 раза (отношение шансов – ОШ 1,59; p=0,0153); GG гена ITGA4 (rs1143674) в 1,85 раза (ОШ 1,85; р=0,0016); СС гена *CDKN2B-AS1* (rs1333049) в 1,9 раза (ОШ 1,92; р=0,0017); СС гена *LIG1* (rs20579) в 2,5 раза (ОШ 2,54; p= 5,1E-06); АА гена *ADAMDEC1* (rs3765124) в 1,5 раза (ОШ 1,50; p=0,0310). Риск прогредиентного течения атеросклероза с развитием ИМ выше у пациентов – носителей генотипов ТТ гена ITGB5 в 1,6 раза (ОШ 1,59; p=0,0153); GG гена ITGA4 в 1,85 раза (ОШ 1,85; p=0,0016); GG гена IGFBP7 (rs11133482) в 2,4 раза (ОШ 2,36; p=0,0031). Протективными относительно развития ИМ и обусловливающими стабильное течение заболевания являются генотипы АА гена TLR4 (rs4986790) (ОШ 0,47; p=0,0104).; СС гена LDLR (rs2738446) (ОШ 0,53; p=0,0041); GG гена OAS1 (rs1131454) (ОШ 0,50; p=0,0274). Выводы. Предрасположенность к атеросклерозу КА и прогноз развития заболевания ассоциированы с полиморфизмом отдельных генов, участвующих в метаболизме внеклеточного матрикса и процессах фиброгенеза (ADAMDEC1, ITGA4, ITGB5, CDKN2B-AS1, IGFBP7), липидном обмене (LDLR), функционировании иммунной системы (TLR4,OAS1) и репарации ДНК (LIG1).

Goncharova I. A.<sup>2</sup>, Pecherina T. B.<sup>2</sup>, Markov A. V.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>2</sup>, Tarasenko N. V.<sup>1</sup>, Puzyrev V. P.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>2</sup>, 3

- <sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia
- <sup>2</sup> Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia
- <sup>3</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
- <sup>4</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

# FIBROGENESIS GENES AND SUSCEPTIBILITY TO CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Keywords: coronary artery disease; atherosclerosis; myocardial infarction; gene polymorphism; ADAMDEC1; ITGA4; ITGB5; CDKN2B-AS1; TLR4; OAS1; LIG1.

For citation: Goncharova I.A., Pecherina T.B., Markov A.V., Kashtalap V.V., Tarasenko N.V., Puzyrev V.P., Barbarash O.L. Fibrogenesis Genes and Susceptibility to Coronary Atherosclerosis. Kardiologiia. 2018;58(8):33–44.

### Summary

Objectives. To study associations between genes of different functional classes, including fibrogenesis genes, with coronary atherosclerosis and specific features of its course. Methods. We included in this study 404 patients with confirmed chronic ischemic heart disease (IHD) who had undergone coronary artery bypass grafting. Two groups of participants were distinguished – those with (n=188) and without (n=216)

### **О** ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

history of myocardial infarction (MI). Control group consisted of inhabitants of the Siberia region (n=285). Associations were analyzed using 48 single nucleotide polymorphisms (SNP) located in genes earlier determined as associated with diseases of the cardiovascular continuum (diabetes mellitus, MI, atherosclerosis). Multiplex genotyping was performed using mass spectrometry. For statistical analyses we used Statistica v8.0 and R-language with "stats" and "genetics" packages. *Results*. We identified several genetic markers contributing to susceptibility to development of atherosclerosis. Same markers were identified as determinants of the character of the course of atherosclerotic disease. Risk of development of atherosclerosis was higher in carriers of the following genotypes: TT of *ITGBS* gene (rs1007856) – by 1.6 times (OR=1.59; p=0.0153); GG of *ITGA4* gene – by 1.85 times (OR=1.85; p=0.0016); GG of *IGFBP7* gene (rs11133482) – by 2.4 times (OR=2.36; p=0.0031). The following genotypes were identified as protective against MI and determining stable course of the disease: AA of *TLR4* gene (rs4986790) (OR=0.47; p=0.0104).; CC of *LDLR* gene (rs2738446) (OR=0,53; p=0.0041); GG of *OAS1* gene (rs1131454) (OR=0.50; p=0.0274). *Conclusion*. Susceptibility to coronary atherosclerosis and prognosis of disease progression were found to be associated with polymorphism of certain genes, involved in metabolism of the extracellular matrix and processes of fibrogenesis (*ADAMDEC1*, *ITGA4*, *ITGB5*, *CDKN2B-AS1*, *IGFBP7*), lipid metabolism (*LDLR*), immune system functioning (*TLR4*, *OAS1*) and DNA repair (*LIG1*).

шемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения в мире. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении больных ИБС, наиболее актуальным является снижение частоты развития осложнений, что определяет необходимость повышения эффективности прогнозирования течения заболевания. Атеросклеротическая обструкция коронарных артерий (КА) служит одним из компонентов сложного патофизиологического процесса прогрессирования ИБС. Неблагоприятное течение заболевания с развитием острых коронарных осложнений напрямую связано со стабильностью атеросклеротической бляшки, определяемой в основном толщиной и прочностью фиброзной «покрышки», разрывы, трещины и эрозии которой являются факторами развития коронарного тромбоза [1]. Метаболизм внеклеточного матрикса играет ведущую роль в формировании плотного фиброзного слоя и поддержании целостности атеросклеротической бляшки. Таким образом, при атеросклерозе значительная выраженность фибросклеротического компонента является протективным фактором развития фатальных осложнений за счет большей стабильности атеросклеротических бляшек. В случае же развития инфаркта миокарда (ИМ) гиперэкспрессия компонентов внеклеточного матрикса приводит к формированию постинфарктного ремоделирования миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности [2].

К настоящему времени получены доказательства того, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обладают высоким коэффициентом наследуемости. Полногеномные ассоциативные (GWAS), перекрестные случай–контроль и проспективные исследования выявили широкий спектр генетических вариантов, в том числе генов, регулирующих формирование фиброзной ткани, ассоциированных с ИБС, атеросклерозом и ИМ [3–9]. Экспрессионные исследования также показали, что гены, регулирующие метаболизм внеклеточного матрикса, влияют на развитие атеросклероза артерий различных сосудистых бассейнов [10].

Таким образом, фиброз играет существенную роль в патогенезе атеросклероза, влияет на течение ИБС, раз-

витие острых коронарных осложнений и постинфарктного ремоделирования миокарда. Дальнейший поиск «причинных» генетических вариантов – потенциальных терапевтических мишеней поможет улучшению профилактики, диагностики и лечению ССЗ.

В связи с этим целью настоящего исследования является анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов различных функциональных классов, главным образом фиброгенеза, с атеросклерозом КА и различными вариантами течения заболевания.

### Материалы и методы

В рамках проспективного когортного исследования, организованного на базе регистра коронарного шунтирования (КШ) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», последовательно включены 404 пациента с верифицированной хронической формой ИБС, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение для подготовки к проведению КШ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practive) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в нем.

Критериями включения в данное исследование явились госпитализация для подготовки к плановому хирургическому лечению по поводу ИБС; возраст >18 лет; подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии исключения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелой печеночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, острого инфекционного заболевания или обострения хронических, психических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, неоперабельных онкологических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы).

## **У** ишемическая болезнь сердца

В исследование включены 404 пациента – 324 мужчины (80,2%) и 80 женщин (19,8%). Средний возраст пациентов составил 60,1 (55-65) года. Превалирующими анамнестическими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений явились артериальная гипертензия  $(A\Gamma)$ , которая выявлена у 361 (89,4%) пациента, курение – у 256 (63,4%) больных, сахарный диабет  $(C\Delta)$  2-го типа – у 78 (19,3%). Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) диагностированы у 377 (93,3%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у 188 (46,6%). У 309 (79,5%) пациентов имелась избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ > 25 кг/м²; табл. 1).

В зависимости от особенностей течения атеросклероза было выделено 2 подгруппы: 1) с осложненным (неблагоприятным) течением, т.е. с ранее перенесенным ИМ: 188 пациентов, 159 мужчин и 29 женщин, средний возраст 59 (54; 64) лет; 2) с неосложненным течением заболевания (216 пациентов, 157 мужчин, 59 женщин, средний возраст 61 (56; 67) год), не имеющих в анамнезе ИМ.

У всех больных проводили сбор демографических, клинических, анамнестических данных, а также стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, электро- и эхокардиографию, а также цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Во время пребывания в стационаре все пациенты получали терапию с учетом рекомендаций Российского

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Абс. число	%			
Мужчины	324	80,2			
Возраст, годы	ДИ 60,1 (55; 65)				
ИМ в анамнезе	188	46,5			
Стенокардия II–IV функционального класса	377	93,3			
Хроническая сердечная недостаточность	377	93,3			
Артериальная гипертензия	361	89,4			
Фибрилляция предсердий в анамнезе	48	11,9			
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака	39	9,7			
Заболевания периферических артерий	57	14,1			
Чрескожное коронарное вмешательство	34	8,4			
Коронарное шунтирование	1	0,2			
Каротидная эндартерэктомия	12	3,0			
Кровотечения	6	1,5			
Сахарный диабет 2-го типа	67	16,6			
Нарушение толерантности к глюкозе	44	10,9			
Курение в анамнезе	256	63,4			
Гиперхолестеринемия	186	46,0			
Индекс массы тела, кг/м $^2$ ДИ 28,5 (25,3; 31,					
Индекс массы тела >25 кг/м <sup>2</sup>	309	76,5			
3.00 H. D. mobi. 2. 5. 7. MM. Hudonym Myoyonaa 3.00 H. D. mobi. 2.					

Здесь и в табл. 3, 5–7: ИМ – инфаркт миокарда. Здесь и в табл. 3:  $\Delta U$  – доверительный интервал (25 и 75 процентили).

кардиологического общества (от 2011 г.) по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ и рекомендаций Европейского общества кардиологов (от 2014 г.) по лечению больных со стабильной формой ИБС, включая β-адреноблокаторы, антиагреганты, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, по показаниям также назначали диуретики и блокаторы кальциевых каналов. Средняя продолжительность пребывания в стационаре перед выполнением КШ у обследованных больных составила 14 (12; 18) дней.

Контрольная группа представляла собой популяционную выборку, состоящую из жителей Сибирского региона (n=285), и включала 54% мужчин и 46% женщин (средний возраст 56,7 года). По этнической принадлежности все обследованные являлись русскими.

Для выполнения настоящего исследования на основании данных научных публикаций были выбраны однонуклеотидные маркеры (SNP), локализованные в генах, у которых имеется изменение уровня экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов, а также в генах, ассоциированных с фиброзом миокарда, атеросклерозом и стабильностью атеросклеротической бляшки, дисфункцией эндотелия, с СД 1-го и 2-го типа как заболеваний, характеризующихся фибротическими изменениями почек при диабетической нефропатии. С помощью программного обеспечения Genotyping Assay Design из отобранных было выбрано 58 SNP и создано 2 мультиплексные панели 27SNP («27-плекс») и 31SNP («31-плекс»).

После оценки информативности созданных панелей генетических маркеров для русского населения г. Томска [11], в целях дальнейшего анализа использованы 48 однонуклеотидных вариантов (SNP) (табл. 2).

Генотипирование проведено с помощью масс-спектрометрии. Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica версии 8.0 (StatSoft Inc, США) и в среде R с применением пакетов «stats» и «genetics» [12]. Анализ различий качественных признаков и частот аллелей и генотипов в двух независимых группах выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью для таблиц сопряженности 2×2 и его расширения для таблиц большей размерности [13]. В целях исключения ложноположительных результатов сравнивали частоты генотипов и аллелей в исследуемых выборках методом перестановок (10000 итераций) для получения точных оценок критерия  $\chi^2$  Пирсона. При объединении генотипов статистическую значимость различий рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$ для таблиц сопряженности 2×2. Различия считали статистически значимыми при р<0,05.



Таблица 2. Гены и полиморфные варианты, включенные в исследование

Название белка	Ген (аббревиатура)	Информационный номер полиморфизма (ID)
Гены, ассоциированные с заболеваниями, входящими в состав сердечно-с	сосудистого континуума	
Член семейства 1-го типа АТФ-связывающего кассетного транспортера	ABCA1	rs3890182
ADAM-подобный дицеклин 1-го типа	ADAMDEC1	rs10087305; rs3765124
Аполипопротеин A II	APOA2	rs5082
Ингибитор циклинзависимых киназ	CDKN2A	rs11515
Некодирующая антисмысловая РНК гена CDKN2B	CDKN2B-AS1	rs1333049
Транспортный белок эфиров холестерола	CETP	rs708272
Цепь α <sub>1</sub> коллагена I типа	COL1A1	rs2075555; rs1107946
Эластин	ELN	rs8326
Рецептор тирозинкиназы III	KDR	rs2071559
Узловой белок, ассоциированный с коронарным атеросклерозом	KIAA1462	rs3739998
Малый рецептор липопротеинов низкой плотности	LDLR	rs2738446
Лигаза-1	LIG1	rs20579
Печеночная липаза	LIPC	rs1800588
Матриксная металлопротеиназа 1-го типа	MMP1	rs514921
Матриксная металлопротеиназа 9-го типа	MMP9	rs17576
Метилтиоаденозинфосфорилаза	MTAP	rs7023329
Рецепторный белок 38-го вкусового рецептора 2-го типа	TAS2R38	rs1726866
Трансформирующий фактор роста	TGFB1	rs1800469
Ингибитор металлопротеиназ	TIMP2	rs2277698
Гены, ассоциированные с фиброзом различных органов	111112	1022,7090
Аквапорин-2	AQP2	rs2878771
Хемокиновый лиганд 8-го типа	CCL8	rs1133763
Молекула СD247	CD247	rs6668182
Сиt-подобный гомеобокс 1-го типа	CUX1	rs11540899; rs803064
DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) бокс геликазы-5-го типа	DDX5	rs1991401
Белок 6-го типа, регулирующий остановку роста клеток	GAS6	rs77469272
Белок 7-го типа, связывающий инсулиноподобный фактор роста	IGFBP7	rs6841086 rs11133482
$\frac{1}{1}$ Велок /-10 1ипа, связывающий инсуминоподобный фактор роста $\frac{1}{1}$ Интегрин- $\alpha_4$	ITGA4	rs1143674
Интегрин-β <sub>5</sub>	ITGB5 KRT19	rs6778643; rs1007856 rs56051972
Креатин-19	·	
Некодирующая антисмысловая РНК гена LOC101927143	LOC101927143	rs4290029
Матриксная металлопротеиназа 3-го типа	MMP3	rs679620; rs626750
2'-5'-олигоаденилатсинтетаза 1-го типа	OAS1	rs1131454
4-й член семейства полиАДФ-рибозилаз	PARP4	rs4986819
Синтаксинсвязывающий белок	STXBP5L	rs17740066
Toll-подобный рецептор 4-го типа	TLR4	rs4986790
Триггерный рецептор миелоидных клеток 1-го типа	TREM1	rs1817537
Гены, ассоциированные с СД 1-го и 2-го типа		
Член семейства 1-го типа длинных цепей ацил-ко-А-синтазы	ACSL1	rs1996546
Кальмодулинзависимая протеинкиназа II дельта	CAMK2D	rs3733619
ДНК (цитозин-5) – альфа-метилтрансфераза 3-го типа	DNMT3A	rs7590760
Рецептор 5-гидрокситриптомина (серотонина) 3В	HTR3B	rs4938056
Интерферон- $\lambda_2$	IFNL2	rs12980602
Нуклеопорин-155	NUP155	rs12054703

 $AT\Phi$  – аденозинтрифосфат, PHK – рибонуклеиновая кислота,  $\Delta HK$  – дезоксирибонуклеиновая кислота,  $C\Delta$  – сахарный диабет.

### Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с осложненным и неосложненным течением атеросклероза показала, что в подгруппе больных с ИМ в анамнезе число лиц со стенокардией и проявлениями ХСН больше, чем среди

больных без ИМ в анамнезе. По остальным клинико-анамнестическим признакам, включая наличие болезней, входящих в состав сердечно-сосудистого континуума (СД 2-го типа, АГ, гиперхолестеринемии) [14], подгруппы были сопоставимы (табл. 3).

# **О** ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Таблица 3. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда

Помосото	Подгруппа с ИМ (n=188)		Подгруппа без ИМ (n=216)		-
Показатель	абс.	%	абс.	%	p
Мужчины	159	84,6	157	72,7	0,0057
Возраст, годы	59 (5	4; 64)	61 (56; 67)		0,0641
Стенокардия	159	84,6	146	67,6	0,0001
XCH	182	96,8	195	90,3	0,0154
ФП в анамнезе	12	6,4	36	16,7	0,0766
ОНМК/ТИА	17	9,0	22	10,2	0,8266
ЧКВ	20	10,6	14	6,5	0,1863
KIII	1	0,5	1	0,5	0,5405
КЭЭ	6	3,2	6	2,8	0,9606
Кровотечения	3	1,6	3	1,4	0,8097
СД	34	18,1	33	15,3	0,5335
НТГ	4	2,1	6	2,8	0,9215
Курение	124	66,0	132	61,0	0,3655
ΑΓ	163	86,7	198	91,7	0,1464
Гиперхолестеринемия	86	45,7	100	46,3	0,9913
Заболевания мочевыводящих путей или ХБП	78	41,5	102	47,2	0,2909
Микроальбуминурия	1	0,5	2	0,9	0,9039
ИМТ	ДИ 27,9 (25,3; 31,3)		ДИ 28,8 (25,3; 31,9)		0,0573
ИМТ >25 кг/м²	145	77,1	164	75,9	0,8678

XCH – хроническая сердечная недостаточность;  $\Phi\Pi$  – фибрилляция предсердий; OHMK – острое нарушение мозгового кровообращения; TUA – транзиторная ишемическая атака; 4KB – чрескожное коронарное вмешательство; KIII – коронарное шунтирование;  $K\Theta$  – каротидная эндартерэктомия; CA – сахарный диабет;  $HT\Gamma$  – нарушение толерантности к глюкозе; UMT – индекс массы тела;  $A\Gamma$  – артериальная гипертензия;  $XB\Pi$  – хроническая болезнь почек.

Таблица 4. Частоты генотипов и аллелей генов, ассоциированных с КА

Ген	Генотип	Частота генотипов, аллелей		-	OHI (050/ AIX)
I/D SNP	тенотип	атеросклероз	контроль	p	ОШ (95% ДИ)
	ТТ	117 (31,28)	58 (22,22)	0,0153	1,59 (от 1,09 до 2,33)
ITGB5	CC+TC	257 (68,72)	203 (77,78)	0,0133	0,63 (от 0,43 до 0,62)
rs1007856	Т	420 (56,22)	254 (48,66)	0,0100	1,35 (от 1,07 до 1,70)
	С	328 (43,78)	268 (51,34)	0,0100	0,74 (от 0,59 до 0,93)
	GG	124 (34,54)	54 (22,22)	0,0016	1,85 (от 1,25 до 2,73)
ITGA4	GA+AA	235 (65,46)	189 (77,78)	0,0016	0,54 (от 0,37 до 0,80)
rs1143674	G	423 (58,91)	239 (49,18)	0.0011	1,48 (от 1,17 до 1,88)
	A	295 (41,09)	247 (50,82)	0,0011	0,67 (от 0,53 до 0,86)
	CC	106 (28,57)	43 (17,27)	0,0017	1,92 (от 1,26 до 2,91)
CDKN2BAS1	GG+GC	265 (71,43)	206 (82,73)		0,52 (от 0,34 до 0,79)
rs1333049	С	409 (55,12)	220 (44,18)	0,0001	1,55 (от 1,23 до 1,96)
	G	333 (44,88)	278 (55,82)		0,64 (от 0,51 до 0,82)
	CC	288 (83,72)	152 (66,96)	5,1×10 <sup>-6</sup>	2,54 (от 1,67 до 3,85)
LIG1	CT+TT	56 (16,28)	75 (33,04)		0,39 (от 0,26 до 0,60)
rs20579	С	625 (90,84)	370 (81,50)	6,0×10 <sup>-6</sup>	2,25 (от 1,56 до 3,25)
	Т	63 (9,16)	84 (18,50)		0,44 (от 0,31 до 0,64)
ADAMDEC1 rs3765124	AA	117 (32,59)	64 (24,33)	0.0010	1,50 (от 1,04 до 2,19)
	GG+GG	242 (67,41)	199 (75,67)	0,0310	0,67 (от 0,46 до 0,97)
	A	411 (57,24)	269 (51,14)	0.0255	1,28 (от 1,01 до 1,61)
	G	307 (42,76)	257 (48,86)	0,0377	0,78 (от 0,62 до 0,99)

KA – коронарный атеросклероз; Здесь и в табл. 5–7: OUU – отношение шансов;  $\Delta M$  – доверительный интервал. Численности сравниваемых групп в таблице не указаны, так как для каждого гена генотипы были получены у разного количества людей из обследованных групп.



Таблица 5. Ассоциации генов ITGA4, ITGB5, CDKN2BAS1, LIG1 с ИМ

Ген	Генотип	Частота ге	нотипов	p	ОШ (95% ДИ)
I/D SNP	тенотип	атеросклероз с ИМ	контроль		
	TT	58 (34,11)	58 (22,22)	0,0090	1,81 (от 1,15 до 2,85)
ITGB5	TC+CC	112 (65,89)	203 (77,78)	0,0090	0,55 (от 0,35 до 0,87)
rs1007856	Т	203 (59,70)	254 (48,66)	0,0019	1,56 (от 1,17 до 2,08)
	С	137 (40,3)	268 (51,34)	0,0019	0,64 (от 0,48 до 0,85)
	GG	61 (37,65)	54 (22,22)	0,0011	2,11 (от 1,33 до 3,36)
ITGA4 rs1143674	GA+AA	101 (62,35)	189 (77,78)		0,47 (от 0,30 до 0,75)
	G	193 (59,57)	239 (49,18)	0,0046	1,52 (от 1,13 до 2,04)
	A	131 (40,43)	247 (50,82)		0,66 (от 0,44 до 0,88)
	CC	47 (27,98)	43 (17,27)	0,0129	1,86 (от 1,13 до 3,06)
CDKN2BAS1 rs1333049	GG+GC	121 (72,02)	206 (82,73)		0,54 (от 0,33 до 0,88)
	С	190 (56,55)	220 (44,18)	0,0006	1,64 (от 1,23 до 2,20)
	G	146 (43,45)	278 (55,82)		0,61 (от 0,46 до 0,81)
LIG1 rs20579	CC	123 (84,25)	152 (66,96)	0,0003	2,64 (от 1,52 до 4,62)
	CT+TT	23 (15,75)	75 (33,04)		0,38 (от 0,22 до 0,66)
	С	266 (91,09)	370 (81,5)	0,0005	2,32 (от 1,42 до 3,81)
	Т	26 (8,91)	84 (18,50)		0,43 (от 0,26 до 0,70)

При сравнительном анализе выбранных полиморфных вариантов генов в общей группе больных и популяционной выборки жителей Сибирского региона выявлено, что с атеросклерозом КА ассоциированы полиморфные варианты генов: интегрина- $\beta_5$  – ITGB5 (rs1007856); интегрина- $\alpha_4$  – ITGA4 (rs1143674); CDKN2B антисмысловой РНК 1-го типа – CDKN2B-AS1 (rs1333049); лигазы-1 – LIG1 (rs20579); ADAM-подобного дицеклина-1 – ADAMDEC1 (rs3765124). Изученные SNP ассоциированы с атеросклерозом за счет различий по частотам аллелей и генотипов между группой больных ИБС и группой популяционного контроля (табл. 4). По сравнению с контрольной группой группа больных характеризовалась более высокими частотами генотипа ТТ и аллеля Т гена ITGB5 (rs1007856); генотипа GG и аллеля G гена ITGA4 (rs1143674); генотипа СС и аллеля С гена CDKN2BAS1 (rs1333049); генотипа СС и аллеля С гена LIG1 (rs20579); генотипа АА и аллеля А гена ADAMDEC1 (rs3765124) (см. табл. 4).

Для выявления генетической компоненты, определяющей особенности течения атеросклероза, проведена оценка различий частот генотипов и аллелей между подгруппами с осложненным и неосложненным течением заболевания и популяционным контролем. Было показано, что с развитием ИМ ассоциированы полиморфные варианты генов: интегрина- $\beta_5$  – ITGB5 (rs1007856); интегрина- $\alpha_4$  – ITGA4 (rs1143674); CDKN2B антисмысловой РНК 1 – CDKN2B-AS1 (rs1333049); лигазы-1 – LIG1 (rs20579) (табл. 5). Различия по частотам генотипов и аллелей наблюдались за счет более высоких частот: генотипа ТТ и аллеля Т гена ITGB5; генотипа GG и аллеля G гена ITGA4; генотипа СС и аллеля С гена LIG1; генотипа СС и аллеля С гена CDKN2B-AS1 у больных с ИМ в анамнезе по сравнению с контрольной группой (см. табл. 5).

С неосложненным течением атеросклероза без развития ИМ были ассоциированы полиморфные варианты генов: LIG1 (rs20579); OAS1 (rs1131454); CDKN2B-AS1 (rs1333049) (табл. 6). Различия по частотам генотипов были выявлены за счет более высоких частот генотипа GG и аллеля G гена OAS1; генотипа СС и аллеля С гена LIG1 и генотипа СС и аллеля С гена CDKN2B-AS1 в подгруппе больных (см. табл. 6).

При сравнении частот генов между исследуемыми подгруппами больных атеросклерозом с осложненным и неосложненным течением выявлены различия по SNP генов toll-подобного рецептора 4-го типа – TLR4 (гѕ4986790), инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок 7-го типа, – IGFBP7 (гѕ11133482), рецептора липопротеинов низкой плотности – LDLR (гѕ2738446) и OAS1 (гѕ1131454). Показано, что больные с ИМ в анамнезе характеризуются более высокими частотами аллеля G и генотипов, несущих аллель G (GG и AG) гена TLR4 (гѕ4986790); генотипа GG гена IGFBP7 (гѕ11133482); аллеля G и генотипов GG и CG гена LDLR (гѕ2738446); генотипа GG гена OAS1 (гѕ1131454) (табл. 7; см. рис. 1, А, Б, В, Г).

Гены интегринов- $\alpha_4$  и - $\beta_5$  проявили ассоциации с фенотипом в общей группе больных атеросклерозом и подгруппе больных с ИМ в анамнезе. В подгруппе без ИМ ассоциации этих генов не выявлены. В данном случае наблюдалось постепенное увеличение частот «патологических» аллеля Т и генотипа ТТ гена ITGB5 (rs1007856) и аллеля G и генотипа GG гена ITGA4 (rs1143674) от контроля к подгруппе с ИМ в анамнезе, где подгруппа со стабильным течением атеросклероза занимала промежуточное положение (см. рис. 1, Д, Е). Гены CDKN2BAS1 (rs1333049) и LIG1 (rs20579) были ассоциированы с забо-



Таблица 6. Ассоциации генов LIG1, OAS1и CDKN2BAS1 с ИБС без ИМ

Ген	Генотип	Частота гег	нотипов		ОШ (95% ДИ)
I/D SNP	тенотип	атеросклероз без ИМ	контроль	p	Ош (93% ди)
	CC	165 (83,66)	152 (66,96)	0,0002	2,47 (от 1,51 до 4,04)
LIG1	CT+TT	33 (16,34)	75 (33,04)		0,41 (от 0,25 до 0,66)
rs20579	С	359 (90,65)	370 (81,49)	0,0002	2,20 (от 1,43 до 3,40)
T	T	37 (9,35)	84 (18,50)		0,45 (от 0,29 до 0,70)
OAS1 GA+AA rs1131454 G A	GG	50 (31,64)	38 (16,10)	0,0004	2,41 (от 1,45 до 4,02)
	GA+AA	108 (68,36)	198 (83,90)		0,41 (от 0,25 до 0,69)
	G	154 (48,73)	182 (38,55)	0,0058	1,51 (от 1,12 до 2,04)
	A	162 (51,27)	290 (61,45)		0,66 (от 0,49 до 0,89)
	CC	59 (14,29)	43 (17,27)	0,0041	1,96 (от 1,23 до 3,15)
rs1333049	CG+GG	144 (85,71)	206 (82,73)		0,51 (от 0,32 до 0,82)
	С	219 (53,94)	220 (44,17)	0,0043	1,48 (от 1,13 до 1,94)
	G	187 (46,06)	278 (55,82)		0,68 (от 0,51 до 0,89)

Здесь и в табл. 7: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 7. Различия в частотах аллелей и генотипов генов между больными ИБС с ИМ и без ИМ

Ген	Farrage	Частота генотипов		_	
I/D SNP	Генотип	с ИМ	без ИМ	p	ОШ (95% ДИ)
	AA	133 (77,32)	180 (87,80)	0,0104	0,47 (от 0,26 до 0,85)
TLR4	AG+GG	39 (22,68)	25 (12,20)		2,11 (от 1,18 до 3,80)
rs4986790	G	41 (11,91)	25 (6,09)	0,0072	2,08 (от 1,20 до 3,62)
	A	303 (88,09)	385 (93,91)	0,0072	0,48 (от 0,28 до 0,83)
	GG	42 (22,58)	23 (11,00)	0,0031	2,36 (от 1,31 до 4,26)
IGFBP7	AA+AG	144 (77,42)	186 (89,00)		0,46 (от 0,23 до 0,76)
rs6841086	G	164 (44,08)	156 (37,32)	0,0627	-
	A	208 (55,92)	262 (62,68)		-
	CC	59 (32,78)	96 (47,76)	0,0041	0,53 (от 0,54 до 0,83)
LDLR	CG+GG	121 (67,22)	105 (52,24)		1,88 (от 1,21 до 2,71)
rs2738446	G	147 (40,83)	129 (32,08)	0,0150	1,46 (от 1,07 до 1,99)
	С	213 (59,17)	273 (67,92)		0,68 (от 0,50 до 0,93)
OAS1 rs1131454	GG	20 (18,69)	50 (31,64)	0,0274	0,50 (от 0,26 до 0,93)
	GA+AA	87 (81,31)	108 (68,36)		2,01 (от 1,07 до 3,80)
	G	87 (40,65)	154 (48,70)	0,0811	-
	A	127 (59,35)	162 (51,30		-

леванием в общей группе больных и в обеих подгруппах с ИМ и без ИМ. Частоты «патологических» аллелей и генотипов в подгруппах с осложненным и неосложненным течением атеросклероза статистически значимо отличались от контроля и находились практически на одном уровне у больных в обеих подгруппах (см. рис. 1, Ж, 3).

#### Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания тяжесть определяется не только наличием ИМ в анамнезе, но и более частым выявлением стенокардии и ХСН по сравнению с пациентами со стабильным типом течения атеросклероза. По остальным клинико-анамнестическим данным, включая наличие коморбидных состояний, подгруппы пациентов не различались. Вместе с тем коморбидность является уникальным фено-

меном как с клинической, так и с генетической точек зрения. Клинические исследования показали, что наличие сопутствующей патологии может утяжелять течение основного заболевания и приводить к развитию фатальных осложнений. Генетический профиль различных сочетанных заболеваний может существенно как различаться между собой, так и отличаться от отдельных несочетанных форм патологий. Так, показано, что ИМ, не сопровождающийся традиционными факторами риска, и синтропия сердечно-сосудистого континуума – генетически обособленные формы ССЗ с уникальной структурой генетической подверженности [7, 15, 16].

В настоящем исследовании показано, что, хотя подгруппы пациентов с осложненным и неосложненным течением атеросклероза сопоставимы по числу пациентов с различными вариантами коморбидных патологий, их генетический профиль значительно различается.

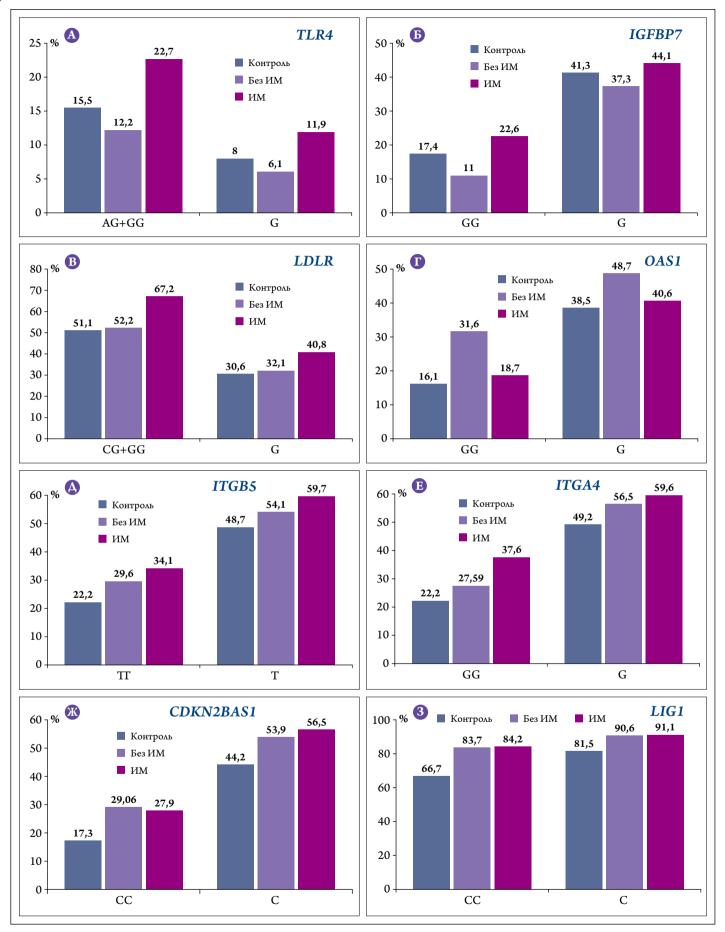


Рис. 1. Частоты аллелей и генотипов у больных атеросклерозом с ИМ, без ИМ и в контрольной группе  ${\rm ИM}$  – инфаркт миокарда.



Выявлены как общие гены, ассоциированные с атеросклерозом и различными формами течения заболевания, так и уникальные генетические варианты, характеризующие особенности прогрессирования патологии. Так, общими являются гены ADAMDEC1 и CDKN2BAS1, участвующие в процессах фиброгенеза, и ген LIG1, ответственный за репарацию ДНК. Риск неблагоприятного течения атеросклероза с развитием ИМ ассоциирован с генами фиброгенеза, к которым относятся гены интегринов (ITGB5, ITGA4), принимающих участие в метаболизме внеклеточного матрикса, и ген, кодирующий белок, который связывает инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), который стимулирует фиброгенез миокарда и печени за счет активации коллагена I типа и фибронектина. Протективными относительно развития ИМ и обусловливающими стабильное течение заболевания являются гены, ответственные за функционирование иммунной системы (TLR4, OAS1) и липидного обмена (LDLR).

Таким образом, среди изученных генов существенную роль в формировании подверженности атеросклерозу КА и определении особенностей течения заболевания с развитием острого коронарного синдрома играют гены, принимающие участие в процессах фиброгенеза. Так, металлопротеиназы, к которым относится и ADAMDEC1, регуляторы их активности и белки адгезии клеток влияют на ремоделирование внеклеточного матрикса и непосредственно на стабильность атеросклеротических бляшек. Было показано, что в нестабильных бляшках повышается экспрессия ADAMDEC1, одной из функций которого является металлопротеиназная активность, связанная с деградацией протеинов внеклеточного матрикса, включая протромбин, коллаген, фибронектин и эластин [17]. По данным настоящего исследования, ген ADAMDEC1 (rs3765124) можно отнести к маркеру предрасположенности к атеросклерозу, несмотря на то что он показал ассоциации только с общей группой больных. В подгруппах с осложненным и неосложненным течением атеросклероза также наблюдалась повышенная частота «патологического» генотипа AA по сравнению с контрольной группой, но эти различия не достигли статистической значимости за счет уменьшения численности больных. Так, в подгруппе с ИМ в анамнезе частота генотипа АА составляет 32,94% (р=0,065), у больных без ИМ – 32,27% (р=0,079).

Локус 9р21.3, в котором локализован ген CDKN2B-AS1, выявлен в 2007 г. в полногеномных ассоциативных исследованиях и назван генетическим предиктором ИБС и ИМ [18]. Ассоциативные исследования показали связь гs1333049 данного гена с ССЗ, болезнью Альцгеймера, инсультом, как и в ранее проведенных исследованиях, в которых выявлено, что генотип СС ассоциирован с ИБС, ИМ и тяжестью течения атеросклероза [19, 20]. В настоящей работе показано, что генотип СС является пред-

располагающим к развитию атеросклероза, но не влияет на особенности его течения, поскольку ассоциирован с заболеванием независимо от наличия ИМ в анамнезе.

Риск осложненного течения атеросклероза с развитием ИМ связан с генами, кодирующими важнейшие молекулы межклеточной адгезии - интегрины, которые участвуют во многих процессах в клетке. Повышение адгезии наблюдается при тромбозах, воспалительных процессах, дисфункции эндотелия. Ранее было выявлено увеличение экспрессии генов ITGA4 и ITGB5 у больных ИМ [21]. Некоторые полиморфные варианты генов интегринов ассоциированы с ИМ, коронарным атеросклерозом, синтропией сердечно-сосудистого континуума, а также со снижением эффективности некоторых антиагрегантов, таких как ацетилсалициловая кислота и клопидогрел [22-25]. Результаты настоящего исследования показывают, что SNP генов интегринов ITGA4 (rs1143674) и ITGB5 (rs1007856) ассоциированы с атеросклерозом и ИМ. Выявлено постепенное увеличение частоты «патологических» генотипов GG и TT данных генетических вариантов от контрольной группы до уровня группы больных с более тяжелым течением атеросклероза и наличием острых коронарных осложнений в анамнезе.

Протеин IGFBP7 модулирует связывание инсулиноподобных факторов роста с их рецепторами и участвует в различных процессах в клетке. Данный белок является супрессором опухолей, и снижение или полное отсутствие экспрессии гена IGFBP7 является неблагоприятным маркером развития злокачественных новообразований у человека, включая меланому, гепатоцеллюлярную карциному, дерматофибросаркому, рак толстой кишки, молочной железы, миелоидный лейкоз [26–29]. Вместе с тем IGFBP7 принимает непосредственное участие в фиброгенезе миокарда и печени. В экспериментальных исследованиях показано, что повышенная экспрессия IGFBP7 в гепатоцитах приводит к увеличению концентрации коллагена І, фибронектина,  $TGF-\beta_1$  и значительному увеличению темпов накопления внеклеточного матрикса в печени [30]. При ССЗ данный белок является маркером ХСН и связанных с ней диастолической дисфункции, ремоделирования сосудов, фиброза кардиомиоцитов и гипертрофии миокарда [31, 32]. В гене IGFBP7 известно более 4000 SNP, но связь полиморфизма данного гена с заболеваниями практически не изучалась. В настоящем исследовании показано, что генотип GG гена IGFBP7 (rs6841086) ассоциирован с риском развития ИМ у больных атеросклерозом.

Фибротические процессы, протекающие в различных тканях, имеют много общих черт. В то же время патогенетическая значимость фиброзных образований может быть различной. Так, при гепатитах происходит формирование патологического коллагенового матрикса, препятствующего обмену веществ между кровью синусои-

дов и гепатоцитами и нормальному функционированию органа. При атеросклерозе, напротив, большая выраженность фибросклеротического компонента может приводить к большей стабильности атеросклеротических бляшек. Это, в свою очередь, является протективным фактором развития фатальных осложнений атеросклероза. Сравнительный анализ вовлеченности генов фиброгенеза в формирование подверженности к атеросклерозу с осложненным течением, косвенно отражающему нестабильность атеросклеротической бляшки, и фиброзу печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС), показал наличие общих генов подверженности среди изученных в настоящем исследовании. Так, предрасполагающими к ИМ и хронизациии вирусного гепатита С являются генотипы СС гена ADAMDEC1 (rs3765124) и ТТ гена ITGB5 (rs1007856) [33]. Вместе с тем спектр генов, принимающих участие в процессах фиброгенеза и определяющих подверженность ИМ в сравнении с ХВГС, шире и затрагивает гены с множественными функциями, которые кроме метаболизма внеклеточного матрикса регулируют различные биологические процессы, в частности супрессию опухолей (IGFBP7, CDKN2B-AS1).

Кроме генов фиброгенеза в формировании подверженности к атеросклерозу принимают участие гены других функциональных классов: репарации (LIG1), обмена липидов (LDLR) и функционирования иммунной системы  $(OAS1\ u\ TLR4)$ .

Система репарации ДНК играет важную роль в атерогенезе, поскольку в атеросклеротических бляшках происходит увеличение частоты различных повреждений ДНК, в том числе двунитевых разрывов, что связано с прогрессированием заболевания и нестабильностью бляшек [34–36]. Значимость генов репарации подтверждается результатами настоящего исследования, в котором показано, что генотип СС полиморфного варианта гена лигазы LIG1 (rs20579) в 2,5 раза увеличивает риск развития атеросклероза и обусловливает неблагоприятный прогноз течения заболевания, увеличивая риск развития ИМ в 2,6 раза.

Как известно, гиперлипидемия является одним из основных факторов риска развития атеросклероза. За регулирование содержания липидов в плазме и обмен колестерина ответственны рецепторы липопротеинов низкой плотности (LDLR). Некоторые мутации и полиморфные варианты в гене LDLR являются причиной повышения уровня липопротеинов низкой плотности в плазме, что приводит к увеличению риска развития атеросклероза и ИБС. Так, вариант rs688 гена LDLR связан с 4–10% увеличением уровня колестерина в плазме в различных популяциях [37, 38]. Полиморфный вариант rs2738446, изученный в настоящей работе, находится в полном сцеплении с rs688 у представителей европео-идной расы и также может служить маркером изменения

уровня холестерина в плазме. Ассоциативные исследования данного полиморфного варианта были выполнены только для выявления предрасположенности к инсульту. Было показано, что генотип СС (rs2738446) является фактором риска развития инсульта [39], тогда как в настоящей работе генотип СС является протективным относительно развития ИМ у больных атеросклерозом.

Известно, что при повреждении тканей макроорганизма, наблюдающемся, в том числе, при атеросклерозе и ИМ, высвобождаются toll-подобные рецепторы – TLR. Рецепторы данного типа экспрессируются в атеросклеротических бляшках, концентрируясь в ее плечевой области, которая чаще всего подвергается изъязвлениям и разрывам [40, 41]. TLR играют роль при развитии воспалительных процессов при атеросклерозе, участвуя в активации провоспалительных цитокинов и высвобождении матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способствуют, с одной стороны, развитию постинфарктного фиброза миокарда, с другой - нестабильности и разрыву атеросклеротических бляшек сонных артерий и КА [41, 42]. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов TLR с инфекционными, аутоиммунными и ССЗ [43, 44]. Полиморфный вариант Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4, включенный в настоящее исследование, является функционально значимым (влияет на структуру внеклеточного домена) и хорошо изученным в связи с оценкой предрасположенности к атеросклерозу и ИМ. Однако эти данные противоречивы. С одной стороны, выявлено, что аллель 299Gly ассоциирован с менее эффективным провоспалительным ответом, сниженным риском развития атеросклероза и смертельных исходов при ИМ, инсульте, транзиторных ишемических атаках и большей эффективностью терапии статинами [41, 45, 46], с другой – не обнаружено связи между вариантом Asp299Gly и ИБС [47], ИМ [48] и атеросклерозом [49]. В настоящем исследовании не выявлено ассоциаций данного полиморфного варианта с атеросклерозом, однако установлено, что у больных – носителей аллеля G (299Gly) в 2 раза выше риск развития ИМ.

Белок 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза 1-го типа, кодируемый геном OAS1, является протеином, индуцируемым интерфероном, оказывающим выраженное иммуномодулирующее действие на макрофаги, NK-клетки, Т- и В-лимфоциты. Полиморфные варианты гена ассоциированы с восприимчивостью к некоторым инфекционным, аутоиммунным заболеваниям, тяжестью течения ХВГС, прогрессией фиброза печени и ответом на интерферонотерапию [50–52]. В доступной научной литературе мы не обнаружили исследований ассоциаций SNP-маркеров гена OAS1 с CC3, тогда как в настоящем исследовании выявлен протективный эффект генотипа GG варианта rs1131454 гена OAS1, обусловливающего двукратное снижение риска развития ИМ у больных атеросклерозом.



#### Выводы

Таким образом, показано, что риск развития атеросклероза выше у носителей генотипов ТТ гена ITGBS (rs1007856) в 1,6 раза (ОШ 1,59; p=0,0153); GG гена ITGA4 (rs1143674) в 1,85 раза (ОШ 1,85; p=0,0016); СС гена СDKN2B-AS1 (rs1333049) в 1,9 раза (ОШ 1,92; p=0,0017); СС гена LIG1 (rs20579) в 2,5 раза (ОШ 2,54; p=5,1×10<sup>-6</sup>); АА гена ADAMDEC1 (rs3765124) в 1,5 раза (ОШ 1,50; p=0,0310). Риск прогредиентного течения атеросклероза с развитием инфаркта миокарда выше у пациентов — носителей генотипов ТТ гена ITGB5 в 1,6 раза (ОШ 1,59; p=0,0153); GG гена ITGA4 в 1,85 раза (ОШ 1,85; p=0,0016); GG гена IGFBP7 (rs11133482) в 2,4 раза (ОШ 2,36; p=0,0031). Протективными относительно развития инфаркта миокарда и обусловливающими ста-

бильное течение заболевания являются генотипы AA гена TLR4 (rs4986790) (ОШ 0,47; p=0,0104); СС гена LDLR (rs2738446) (ОШ 0,53; p=0,0041); GG гена OAS1 (rs1131454) (ОШ 0,50; p=0,0274).

Предрасположенность к атеросклерозу коронарных артерий и прогноз особенностей течения заболевания ассоциированы с полиморфизмом отдельных генов, участвующих в метаболизме внеклеточного матрикса и процессах фиброгенеза (ADAMDEC1, ITGA4, ITGB5, CDKN2B-AS1, IGFBP7), липидном обмене (LDLR), функционировании иммунной системы (TLR4, OAS1) и репарации ДНК (LIG1).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-00840 A).

#### Information about the author:

Research Institute of Medical Genetics Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Goncharova Irina A. - PhD.

E-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Yang W., Ng F. L., Chan K. et al. Coronary-Heart-Disease-Associated Genetic Variant at the COL4A1/COL4A2 Locus Affects COL4A1/ COL4A2 Expression, Vascular Cell Survival, Atherosclerotic Plaque Stability and Risk of Myocardial Infarction. PLoS Genet 2016;12 (7):e1006127. DOI: 10.1371/journal.pgen. 1006127.
- Dixon Ian M. C., Wigle J. T. Cardiac Fibrosis and Heart Failure: Cause or Effect? Springer 2015;436p. DOI: 10.1007/978-3-319-17437-2.
- 3. O'Donnell C.J., Nabel E.G. Genomics of Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2011;365(22):2098–2109. DOI: 10.1056/NEJMra1105239.
- 4. Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V. et al. The Role of Genetic Factors in the Prediction of Myocardial Infarction Complications Within One Year Follow Up. Kardiologiya 2013;53(10):16–23. Russian (Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. Кардиология 2013;53(10):16–23).
- 5. Versmissen J., Oosterveer D. M., Yazdanpanah M. et al. Identifying genetic risk variants for coronary heart disease in familial hypercholesterolemia: an extreme genetics approach. Eur J Hum Genet 2015;23 (3):381–387. DOI: 10.1038/ejhg. 2014.101.
- 6. LeBlanc M., Zuber V., Andreassen B.K. et al. Identifying Novel Gene Variants in Coronary Artery Disease and Shared Genes With Several Cardiovascular Risk Factors. Circ Res 2016;118 (1):83–94. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 115.306629.
- 7. Goncharova I.A., Makeeva O.A., Golubenko M. V. et al. Genes for fibrogenesis in the determination of susceptibility to myocardial infarction. Molecular Biology 2016;50 (1):81–90. DOI: 10.1134/S0026893315060096. Russian (Гончарова И.А., Макеева О.А., Голубенко М.В. и др. Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. Молекулярная биология 2016;50 (1):81–90. DOI: 10.7868/S0026898415060099).
- 8. Orho-Melander M. Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2016;3 (10):15–28. Russian (Оро-Меландер М. Генетика ишемической болезни сердца: путь к этиологическим механизмам, новым мишеням терапии и более персонализированной профилакти-

- ке. Кардиология: новости, мнения, обучение 2016;3 (10):15–28. DOI: 10.1111/joim. 12407).
- Dehghan A., Bis J. C., White C. C. et al. Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium. PLOS ONE 2016;7:1–16. DOI:10.1371/journal. pone. 0144997.
- 10. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M. et al. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques Tampere Vascular Study. Sci Rep 2017;7:41483. DOI: 10.1038/srep41483.
- 11. Goncharova I. A., Kucher A. N., Tarasenko N. V. et al. Development of the genetic markers of fibrogenesis panel and evaluating its informativity for Russian population (Tomsk). Medical Genetics 2015;8:7–12. Russian (Гончарова И. А., Кучер А. Н., Тарасенко Н. В. и др. Разработка панели генетических маркеров фиброгенеза и оценка её информативности для русского населения г. Томска. Медицинская генетика 2015;8:7–12).
- 12. The R Project for Statistical Computing. URL: http://www.R-project.org. (accessed: 2015).
- 13. Sham P. C., Purcell S. M. Statistical power and significance testing in large-scale genetic studies. Nat Rev Genet 2014;15:335–346. DOI: 10.1038/nrg3706.
- 14. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Golybenko M.V. Genes of syntropies and cardiovascular continuum. Vavilov Journal of Genetics and Breeding 2006;10 (3):479–491. Russian (Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечнососудистый континуум. Вестник ВОГиС 2006;10 (3):479–491).
- 15. Puzyrev V.P., Freidin M.B. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man. Acta Naturae 2009;1 (3):52–57. Russian (Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. Acta Naturae 2009;1 (3):57–63).
- 16. Puzyrev V.P. Genetic bases of human comorbidity. Russian Journal of Genetics 2015;51 (4):408–417. DOI: 10.1134/S1022795415040092. Russian (Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика 2015;51 (4):491–502. DOI: 10.7868/S0016675815040098).

## **О** ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

- 17. Papaspyridonos M., Smith A., Burnand K. G. et al. Novel Candidate Genes in Unstable Areas of Human Atherosclerotic Plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26 (8):1837–1844. DOI: 10.1161/01. ATV. 0000229695.68416.76.
- 18. Patel R. S., Su S., Neeland I. J.et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. Eur Heart J 2010;31 (24):3017–3023. DOI: 10.1093/eur-heartj/ehq272.
- 19. Lian J., Ba Y., Dai D. et al. A replication study and a meta-analysis of the association between the CDKN2A rs1333049 polymorphism and coronary heart disease. J Atheroscler Thromb 2014;21 (11):1109–1120.
- 20. Shesternya P.A., Sergeeva A.S., Shulman V.A. et al. Locus 9p21.3 genetic predictor of coronary atherosclerosis severity. Atherosclerosis and Dyslipidemias 2013;2 (11):46–51. Russian (Шестерня П.А., Сергеева А.С., Шульман В.А. и др. Локус 9p21.3 генетический предиктор тяжести атеросклероза коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии 2013;2 (11):46–51).
- 21. Fang L., Du X.J., Gao X.M., Dart A.M. Activation of peripheral blood mononuclear cells and extracellular matrix and inflammatory gene profile in acute myocardial infarction. Clinical Science 2010;119 (4):175–183. DOI: 10.1042/CS20100011.
- 22. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 2011;216 (1):151–156. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. 2011.01.038.
- 23. Cayla G., Hulot J. S., O'Connor S. A. et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with earlycoronary stent thrombosis. JAMA 2011;306 (16):1765–1774.
- 24. Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. Br J Clin Pharmacol 2008;66 (2):222–232. DOI: 10.1111/j.1365–2125.2008.03183.x.
- Makeeva O.A., Sleptsov A.A., Kulish E.V. et al. Genomic Study of Cardiovascular Continuum Comorbidity. Acta Naturae 2015;7 (3):89–99.
- 26. Li J., Yu Y., Yang Y. et al. IGFBP7, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosar-coma protuberans. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(3) 382–385. DOI: 10.1111/j.1468–3083.2011.04072. x.
- 27. Tomimaru Y., Eguchi H., Wada H. et al. IGFBP7 downregulation is associated with tumor progression and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. Int J Cancer 2012;130 (2):319–327. DOI: 10.1002/ijc. 25994.
- 28. Benatar T. C., Amemiya Y., Evdokimova V. et al. N- and C-terminal peptides of the tumor suppressor protein IGFBP7 differentially induce growth arrest or senescence in breast cancer cells. Cancer Research 2014;4 (19):2249. DOI: 10.1158/1538-7445. AM2014-2249.
- 29. Verhagen H., Smit M., de Leeuw D. et al. IGFBP7 eradicates leukemic stem and progenitor cells in acute myeloid leukemia. Cancer Research 2015;75 (15):2339. DOI: 10.1158/1538–7445. AM2015–2339.
- 30. Guo X. H., Liu L. X., Zhang H. Y. et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 contributes to hepatic fibrogenesis. J Digestive Diseases 2014;15:202–10. DOI:10.1111/1751–2980.12126.
- 31. Gandhi P. U., Gaggin H. K., Sheftel A. D. et al. Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function? American J Cardiology 2014;114:1543–1549. DOI:10.1016/j.amjcard. 2014.08.018.
- 32. Shaver A., Nichols A., Thompson E. et al. Role of Serum Biomarkers in Early Detection of Diabetic Cardiomyopathy in the West Virginian Population. Int J Med Sci 2016;13 (3):161–168. DOI: 10.7150/ijms. 14141.
- 33. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Tarasenko N.V. et al. Genetic markers of fibrogenesis in determining susceptibility to chronic hepatitis C virus infection. Medical Genetics 2016;15 (12 (174):29–36. Russian (Гончарова И.А., Назаренко М.С., Тарасенко Н.В. и др. Генетические маркеры фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите С. Медицинская генетика 2016;15 (12 (174):29–36).

- 34. Martinet W., Knaapen M. W., De Meyer G. R. et al. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. Circulation 2002;106 (8):927–932.
- Mahmoudi M., Mercer J., Bennett M. DNA damage and repair in atherosclerosis. Cardiovasc Res 2006;71 (2):259–268. DOI: 10.1016/j.cardiores. 2006.03.002.
- 36. Gray K., Kumar S., Figg N. et al. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis. Circ Res 2015;116 (5):816–826. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 116.304921.
- 37. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature 2010;466 (7307):707–713. DOI: 10.1038/nature09270.
- 38. Gao F., Ihn H.E., Medina M.W., Krauss R.M. A common polymorphism in the LDL receptor gene has multiple effects on LDL receptor function. Hum Mol Genet 2013;22 (7):1424–31. DOI: 10.1093/hmg/dds559.
- Lee J. D., Lin Y. H., Hsu H. L. et al. Genetic polymorphisms of low density lipoprotein receptor can modify stroke presentation. Neurol Res 2010;32 (5):535–540. DOI: 10.1179/174313209X455682.
- 40. Holloway J. W., Yang I. A., Ye S. Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction. Pharmacogenet Genomics 2005;15:15–21.
- 41. Mann D.L. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. Circ Res 2011;108 (9):1133–1145. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 110.226936.
- Dimas G., Iliadis F., Grekas D. Matrix metalloproteinases, atherosclerosis, proteinuria and kidney disease: Linkage-based approaches. Hippokratia 2013;17 (4):292–297.
- 43. Zhang K., Zhang L., Zhou B. et al. Lack of association between TLR4 Asp299Gly polymorphism and atherosclerosis: evidence from meta-analysis. Thromb Res 2012;130 (4):e203–208. DOI: 10.1016/j.thromres. 2012.07.008.
- 44. Guo X., Shao L., Li J.et al. Association of TLR-4 regulatory variants (rs41426344 and rs7873784) with rheumatoid arthritis in a Chinese population. Eur J Inflammat 2016;14 (2):118–123. DOI: 10.1177/1721727X16660559.
- 45. Boekholdt S. M., Agema W. R., Peters R. J. et al. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. Circulation 2003;107 (19):2416–2421. DOI: 10.1161/01. CIR. 0000068311.40161.28.
- 46. Ameziane N., Beillat T., Verpillat P. et al. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronaryevents. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23: e61–e64. DOI.org/10.1161/01. ATV. 0000101191.92392.1D.
- 47. Liu F., Lu W., Qian Q. et al. Frequency of TLR 2, 4, and 9 Gene Polymorphisms in Chinese Population and Their Susceptibility to Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. J Biomed Biotechnol 2012;2012:373945. DOI: 10.1155/2012/373945.
- 48. Nebel A., Flachsbart F., Schäfer A. et al. Role of the toll-like receptor 4 polymorphism Asp299Gly in longevity and myocardial infarction in German men. Mech Ageing Dev 2007;128 (5–6):409–411. DOI: 10.1016/j.mad. 2007.04.001.
- 49. Hommels M.J., Kroon A.A., Netea M.G. et al. The Asp299Gly Toll-like receptor 4 polymorphism in advanced aortic atherosclerosis. Neth J Med 2007;65 (6): 203–207.
- 50. Mendez F. L., Watkins J. C., Hammer M. F. Global genetic variation at OAS1 provides evidence of archaic admixture in Melanesian populations. Mol Biol Evol 2012;29 (6):1513–520. DOI: 10.1093/molbev/msr301.
- 51. Cheng J. C., Yeh Y. J., Huang Y. H. et al. Hepatic expression of MxA and OAS1 in an ex vivo liver slice assay independently predicts treatment outcomes in chronic hepatitis C. J Viral Hepatitis 2012;19 (2):e154 e162. DOI: 10.1111/j.1365–2893.2011.01538.x.
- 52. Bader E.D., Noha G., Anany M.A. et al. Impact of OAS1 Exon 7 rs10774671 Genetic Variation on Liver Fibrosis Progression in Egyptian HCV Genotype 4 Patients. Viral Immunol 2015;28 (9):509–516. DOI: 10.1089/vim. 2015.0041.

Поступила 18.07.17 (Received 18.07.17)