

Особенности полиморфизма генов *FGB*, *TNF α* , *IL-1 β* , *LPL*, *ITGB3* и *TGFB1* у пациентов с повторным инфарктом миокарда

Маянская С.Д.¹, Гараева Л.А.², Тепляков А.Т.³, Филипенко М.Л.⁴, Соколова Е.А.⁴, Кравцова О.А.⁵, Березикова Е.Н.⁶

¹ Казанский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

² Казанская государственная медицинская академия (КГМА) – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 420012, г. Казань, ул. Мушкетеры, 11

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет
Россия, 420008, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

⁶ Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Ассоциация полиморфизма генов фибриногена (*FGB*), фактора некроза опухоли α (*TNF α*), интерлейкина 1 β (*IL-1 β*), липопротеинлипазы (*LPL*), тромбоцитарного гликопротеина (*ITGB3*) и трансформирующего фактора роста β (*TGFB1*) с риском развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, проживающих на территории Среднего Поволжья.

Материалы и методы. В исследование вошли 280 человек с однократным и 104 человека с повторным ИМ. Генотипирование полиморфных локусов генов *TNF α* (rs1800629), *IL1B* (rs16944), *TGFB1b* (rs1800469), *FGB* (rs1800788), *ITGB3* (rs5918) и *LPL* (rs328) осуществляли с использованием TaqMan-зондов. Статистическую обработку данных проводили методом многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты. Среди пациентов с повторным ИМ более часто встречались аллели и генотипы полиморфных маркеров генов *TNF α* , *IL1B*, *TGFB1b*, *FGB*, *ITGB3* и *LPL*. При оценке суммарного вклада полиморфизмов исследуемых генов риск повторного ИМ значительно возрастал при наличии комбинации полиморфизмов генов *FGB* (аллели и генотипы) и *TNF α* (аллели и генотипы), OR = 4,04; 95% CI 1,895–8,615; $p = 0,0001$.

Заключение. Таким образом, генотипы полиморфных локусов генов *FGB*, *LPL*, *TNF α* , *TGFB1b* и *ITGB3* могут быть ассоциированы с риском более тяжелого течения ишемической болезни сердца и приводить к развитию повторных инфарктов миокарда. Выявлен доминирующий суммарный вклад полиморфных локусов генов *FGB* (rs1800788) и *TNF α* (rs1800629) в развитие повторного ИМ у населения Среднего Поволжья.

Ключевые слова: повторный инфаркт миокарда, полиморфизм генов, *TNF α* , *IL1B*, *TGFB1b*, *FGB*, *ITGB3*, *LPL*.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КГМУ (протокол № 4 от 24.05.2016).

Для цитирования: Маянская С.Д., Гараева Л.А., Тепляков А.Т., Филипенко М.Л., Соколова Е.А., Кравцова О.А., Березикова Е.Н. Особенности полиморфизма генов *FGB*, *TNF α* , *IL-1 β* , *LPL*, *ITGB3* и *TGF β 1* у пациентов с повторным инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 130–137. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-130-137>.

FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3, and TGF β 1 genes polymorphism in patients with recurrent myocardial infarction

Mayanskaya S. D.¹, Garaeva L. A.², Teplyakov A.T.³, Filipenko M.L. ⁴, Sokolova E.A.⁴, Kravtsova O.A.⁵, Berezikova E.N.⁶

¹ Kazan State Medical University
49, Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation

² Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
11, Mushtary Str., Kazan, 420012, Russian Federation

³ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russia

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
630090, 8, Lavrentiev Av., Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Kazan Federal University,
18, Kremlevskaya Str., Kazan, 420008, Russian Federation

⁶ Novosibirsk State Medical University,
52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

ABSTRACT

The aim. To evaluate the association of fibrinogen (*FGB*), tumor necrosis factor α (*TNF α*), interleukin 1 β (*IL-1 β*), lipoprotein lipase (*LPL*), platelet glycoprotein (*ITGB3*), and transforming growth factor β (*TGF β 1*) genes with the incidence of recurrent myocardial infarction (MI) in patients living in the middle Volga region.

Materials and methods. The study included 104 people with recurrent MI compared to 280 people who had just one episode of MI. *TNF α* (rs1800629), *IL1B* (rs16944), *TGF β 1b* (rs1800469), *FGB* (rs1800788), *ITGB3* (rs5918) and *LPL* (rs328) gene polymorphism was determined in all patients using competing TaqMan probes. Association estimation was performed with multivariate logistic regression analysis.

Results. Patients with recurrent MI much more often had *TNF α* , *IL1B*, *TGF β 1b*, *FGB*, *ITGB3* and *LPL* allele and genotype polymorphism. Moreover the risk of MI increased significantly in a case of combination of *FGB* (alleles and genotypes) and *TNF α* (alleles and genotypes) gene polymorphisms (OR = 4.04, 95% CI = (1.895–8.615), $p = 0.0001$).

Conclusion. Thus, *FGB*, *LPL*, *TNF α* , *TGF β 1b* and *ITGB3* gene polymorphism are associated with more severe coronary heart disease and may be a risk factor of recurrent MI development. The dominant total contribution of the *FGB* (rs1800788) and *TNF α* (rs1800629) polymorphic genes to the development of recurrent MI in the population of the middle Volga region was revealed.

Key words: recurrent myocardial infarction, gene polymorphism, *TNF α* , *IL1B*, *TGFB1b*, *FGB*, *ITGB3*, *LPL*.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare the absence of financing.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at Kazan State Medical University (Protocol No. 4 of 24.05.2016).

For citation: Mayanskaya S.D., Garaeva L.A., Teplyakov A.T., Filipenko M.L., Sokolova E.A., Kravtsova O.A., Berezikova E.N. *FGB*, *TNF α* , *IL-1 β* , *LPL*, *ITGB3*, and *TGFB1* genes polymorphism in patients with recurrent myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 130–137. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-130-137>.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) – тяжелое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), являющееся многоэтапным процессом, состоящим из отдельных событий, генетические особенности которых являются ведущими в определении индивидуальных показателей риска прогрессирования атеросклероза.

Ключевыми патологическими процессами, определяющими тяжесть течения коронарной болезни сердца, являются нарушение липидного обмена и гемостаза, а также активность воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. Несколько крупных полногеномных исследований, выполненных в последние годы, указывают на роль полиморфизма некоторых генов, ответственных за выработку различных компонентов липидного обмена и коагуляции и целого ряда цитокинов, таких как интерлейкины, трансформирующие факторы роста, молекулы адгезии и т.д. [1]. При этом большая часть исследований, направленных на оценку течения заболевания, преимущественно основана на изучении частоты развития фатальных осложнений среди пациентов со стабильным течением. Так, например, предполагается, что трансформирующий фактор роста связан в первую очередь с увеличением размера самой атеросклеротической бляшки, а не истончением ее покрышки [2], а увеличение активности интерлейкина *Ib* ассоциировано как с усугублением стенозов, так и с частотой фатальных осложнений [3]. Изучение полиморфизма данных генов в аспекте прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний является существенным шагом в понимании патогенетических механизмов окклюзии коронарных сосудов, в том числе и при повторном ИМ. На основании целого ряда исследований делается предположение о довольно частом носительстве мутантных аллелей генов цитокинового каскада и тромбообразования, кодирующих основные патогенетические маркеры

рестенозов, и повторных окклюзий коронарных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 4].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма ряда генов, ассоциированных с активностью воспаления, липидного обмена и гемостаза для персонализированного подхода к прогнозу развития повторного ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 384 человека в возрасте 44–85 лет (средний возраст ($66 \pm 10,7$) лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани с верифицированным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST и (или) Q-позитивным ИМ. Диагноз ОИМ верифицировался по результатам анализа биомаркеров – тропонинов, электрокардио- и коронароангиографии. У части пациентов (104 человека) по данным анамнеза и предшествующим исследованиям определялся ранее перенесенный ИМ. Сравнительное исследование проводилось между группой пациентов с однократным (группа 1, $n = 280$) и повторным ИМ (группа 2, $n = 104$).

У всех пациентов проводили генотипирование образцов ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови, по локусам генов: фактора некроза опухоли альфа *TNF α* (rs1800629), трансформирующего фактора роста *TGFB1b* (rs1800469), интерлейкина 1 бета *IL1B* (rs16944), тромбоцитарного гликопротеина *ITGB3* (rs5918), бета-цепи фибриногена *FGB* (rs1800788) и липопротеинлипазы *LPL* (rs328) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Достоверность генотипирования подтверждалась секвенированием *TNF α* (rs1800629), *IL1B* (rs16944), *TGFB1b* (rs1800469), *FGB* (rs1800788), *ITGB3* (rs5918) и *LPL* (rs328). Дизайн олигонуклеотидных

праймеров (ОНП) и исследование генов проводилось в лаборатории фармакогеномики института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (ИХБФМ СО РАН).

Для статистической обработки использованы пакеты статистики Genetics и Hardy Weinberg программного обеспечения R-project (www.r-project.org). Соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера. Наличие ассоциации генотипа с вариантами тяжести течения заболевания проводили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, на основании результатов которого вычисляли OR (отношение шансов, odds ratio), его доверительный интервал (95% CI) и уровень значимости полученных результатов (*p*-value). Отношение шансов вычисляли с поправкой на расовую принадлежность и факторы

риска (пол, возраст, курение, наличие наследственной отягощенности, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и ожирения). Анализ проводили для четырех моделей наследования: доминантная, аддитивная, рецессивная и ко-доминантная. Выбор наилучшей из нескольких конкурирующих моделей проводили на основании информационного критерия Акаике (AIC). Данные представлены в виде средней и ее ошибки $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительно у всех участников исследования проводилась оценка клинического статуса и сопутствующей патологии для исключения их возможного влияния при анализе ассоциации генетического полиморфизма с развитием повторного ИМ (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда			
Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 280	Группа 2, <i>n</i> = 104	<i>p</i> -value
Пол, <i>n</i> (%):			
– мужчины;	1 791 (64)	64 (61,5)	0,61
– женщины	101 (36)	36 (38,5)	
Возраст, лет, $M \pm m$	64,1 ± 10,3	70,3 ± 7,2	0,31
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	204 (72,8)	104 (100)	0,02
Курение, <i>n</i> (%)	186 (66,4)	63 (61)	0,29
ОХС, $M \pm m$	5,3 ± 0,98	5,19 ± 0,99	0,38
ИМТ, $M \pm m$	29,9 ± 6,2	28 ± 6,2	0,07
Наличие наследственной отягощенности, <i>n</i> (%)	190 (67,8)	63 (60,5)	0,16
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	157 (56,0)	60 (57,6)	0,8
ХСН, <i>n</i> (%):			
– с ФВ более 40%;	194 (69,3)	60 (57,7)	0,033
– с ФВ менее 40%	86 (30,7)	44 (42,3)	

Примечание. ОХС – общий холестерин; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса.

Выявлено, что в группе пациентов с повторным ИМ достоверно чаще отмечалась АГ. В дальнейшем при проведении логистического регрессионного анализа были сделаны поправки на этот параметр, а также на возраст. Согласно выявленным стенозам, в группе с повторным ИМ чаще наблюдалось поражение ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви. Были определены частоты аллелей для всех исследуемых локусов у пациентов в обеих группах. Распределение аллелей в группах сравнения всех генов соответствовало уравнению Харди – Вайнберга.

Анализ ассоциации полиморфизма генов с частотой развития однократного и повторного ИМ проводился в двух вариантах: по наличию полиморфного аллеля, а также по генотипам среди всех генов, кроме генов *LPL* и *TNFα*, частота встречаемости патологического генотипа которых чересчур редка для проведения достоверной оценки. Ассоциация аллелей и генотипов генов по группам представлена в табл. 2.

Согласно полученным данным, пять изучаемых генов-кандидатов оказались ассоциированы с развитием повторного ИМ с учетом поправок на сопутствующие заболевания и возраст.

Таблица 2

Ассоциация полиморфного аллеля и генотипа исследуемых генов с развитием повторного инфаркта миокарда					
Ген	Группа 1, n = 280	Группа 2, n = 104	Аддитивная модель, OR [95% CI] p-value	Ко-доминантная модель	
				Гетерозиготный генотип OR [95% CI] p-value	Гомозиготный генотип OR [95% CI] p-value
<i>LPL</i>	CC 246 CG + GG 34 + 0	CC 78 CG + GG 21 + 5	2,92 [1,39–6,11] 0,005	–	–
<i>ITGB3</i>	TT 213 CT + CC 64 + 3	TT 82 CT + CC 11 + 11	1,21 [0,64–2,31] p = 0,13	TC: 0,44 [0,15–1,29] p = 0,14	CC: 7,08 [1,46–34,22] p = 0,005
			AIC: 238,6	AIC: 231,86	
<i>FGB</i>	CC 145 CT + TT 110 + 25	CC 27 CT + TT 66 + 11	1,91 [1,15–3,17] p = 0,01	CT: 3,30 [1,51–7,23] p = 0,003	TT: 2,45 [0,70–8,60] p = 0,16
			AIC: 232,79	AIC: 230,94	
<i>TGFB1</i>	CC 139 CT + TT 118 + 23	CC 27 CT + TT 63 + 14	1,88 [1,12–3,16] p = 0,02	CT: 2,82 [1,28–6,20] p = 0,01	TT: 2,81 [0,86–9,23] p = 0,09
			AIC: 233,19	AIC: 233,23	
<i>IL1B</i>	CC 128 CT + TT 118 + 34	CC 41 CT + TT 47 + 16	1,36 [0,83–2,23] p = 0,23	CT: 1,31 [0,63–2,75] p = 0,47	TT: 1,89 [0,66–5,39] p = 0,23
			AIC: 239,48	TC: 0,44 [0,15–1,29] p = 0,14	
<i>TNFα</i>	GG 219 GA + AA 58 + 3	GG 96 GA + AA 3 + 5	0,21 [0,05–0,88] p = 0,03	–	–

Примечание. CC, GG, CG, CT, TT, GA, AA – варианты генотипов.

Как видно из табл. 3, полиморфизм генов *FGB* (rs1800788), *LPL* (rs328), *TNFα* (rs1800629), *ITGB3* (rs5918) и *TGFB1* (rs1800469) оказывал статистически значимое влияние на частоту развития повторных ИМ. Так, для гена *FGB* с более высокой частотой развития повторного ИМ ассоциировалось присутствие редкого аллеля (–249T) (OR = 1,91; 95% CI = 1,15–3,17; p = 0,01) Для гена *TNF* (–308G/A) удалось оценить только вклад редкого аллеля, который встречается чаще среди пациентов, не имевших повторного ИМ (OR = 0,21; 95% CI = 0,05–0,88; p = 0,03).

Кроме того, у пациентов с повторным ИМ значимо чаще определялся редкий аллель –509T гена *TGFB1* (OR = 1,88; 95% CI = 1,12–3,16; p = 0,002). И, наконец, выраженную связь продемонстрировал гомозиготный по редкому аллелю генотип гена *ITGB3* (PIA2) (OR = 7,08; 95% CI = 1,46–34,22; p = 0,005), в то время как наличие одного редкого аллеля не имело значимого патологического влияния.

При оценке суммарного вклада полиморфизмов исследуемых генов риск ИМ значительно возрастал при наличии комбинации полиморфизмов rs1800788 *FGB* и rs1800629 *TNFα* (OR = 4,04; 95% CI = 1,895–8,615; p = 0,0001), в то время как для rs328 *LPL* и

rs5918 *ITGB3* этот показатель оказался ниже, чем изолированно для каждого из генов (OR = 3,212; 95% CI = 1,165–8,853, p = 0,030) (табл. 3).

Таблица 3

Суммарный вклад полиморфизма генов <i>FGB</i> и <i>TNFα</i> в развитие повторного инфаркта миокарда	
Показатель	OR [95% CI] p-value
<i>FGB</i> (rs1800788) – аллель T <i>TNF</i> (rs1800629) – аллель A	OR = 4,04 [1,895–8,615] p = 0,0001
<i>LPL</i> (rs328) – аллель G <i>ITGB3</i> (rs5918) – аллель C	OR = 3,212 [1,165–8,853] p = 0,030

ОБСУЖДЕНИЕ

Вклад наследственности в развитие коронарного атеросклероза не оставляет сомнений, так как многочисленные работы посвящены влиянию генетического полиморфизма на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ИБС.

В частности, имеются данные о влиянии исследуемых нами ОНП *TNFα* (–308G/A), *TGFB1b* (–509 C/T), 1 бета *IL1B* (–511C/T), *FGB* (–249C/T) и *ITGB3* (PIA1/PIA2), а также *LPL* (rs328) на различные проявления атеросклероза.

Так, наличие полиморфного Т-аллеля ОНП rs1800788 гена *FGB* ассоциировано с частотой развития ИМ в популяции, хотя некоторые ранние исследования не находили связи полиморфизма с уровнем фибриногена в крови и проявлениями ИБС [5]. Полиморфизм гена *TNFα* во многих исследованиях также ассоциирован с частотой развития острых сердечно-сосудистых событий [6]. Полиморфизм -509Т/С гена *TGFB1b* долгое время считался благоприятным фактором в отношении частоты развития атеросклеротических поражений из-за противовоспалительного эффекта цитокина в процессе атерогенеза [7]. Однако в последнее время множество исследований показывают отрицательное влияние полиморфизма на различные проявления атеросклероза, возможно, из-за развития пролиферативных изменений интимы, и отмечают связь мутантного аллеля -509Т с частотой развития фатальных ССО [2].

Полиморфизм гена *LPL* в большинстве исследований не показал значимого влияния на частоту развития и особенности течения коронарного атеросклероза [8], однако предполагается его связь с неблагоприятным течением при целом ряде сопутствующих факторов. Полиморфизм P1A2 гена *ITGB3* в большом количестве исследований ассоциируется с частотой развития острых состояний, в том числе у более молодых пациентов, однако практически не имеет значения для развития хронических состояний [9]. Наличие полиморфизма на участке гена *IL1β* -511С/Т ассоциируется с частотой и степенью развития атеросклеротических стенозов различных локализаций, при этом данные о его влиянии на частоту развития ИМ довольно противоречивы [10].

В то же время необходимо отметить, что большая часть исследований проводится в группах сравнения среди относительно здоровой популяции и отражает в первую очередь риски возникновения заболевания, а не его динамику. Отличительной особенностью этой работы является сравнительная оценка генетического полиморфизма среди пациентов с осложненным атеросклерозом, а именно в зависимости от наличия однократного или повторного ИМ с возможностью его прогнозирования. Нами установлено, что у пациентов с повторным инфарктом миокарда прослеживалась значительная ассоциация с полиморфизмом четырех генов: *FGB* (rs1800788), *TNF* (rs1800629), *LPL* (rs328), *ITGB3* (rs5918) и *TGF* (rs180046).

Наличие Т-аллеля ОНП rs1800788 гена *FGB* с высокой статистической значимостью чаще встречалась у пациентов с повторным ИМ, что в полной мере соотносится с данными других исследований

и может объясняться увеличением количества фибриногена и его влиянием на атеротромбоз [5]. В то же время наблюдалась противоположная картина с геном *TNFα* rs1800629. Полиморфный А-аллель значительно чаще встречался у пациентов без признаков острого или перенесенного ИМ, в то время как нормальный G/G-генотип был ассоциирован с увеличением частоты заболевания. Тогда как в других исследованиях отмечали защитную роль G-аллеля, в первую очередь, в отношении острых событий, таких как ИМ или нестабильная стенокардия [11].

Вклад полиморфизма гена *LPL* rs328 также проявился у пациентов с повторным ИМ и крайне значимо ассоциировался с учащением развития патологии. С учетом некоторых исследований о влиянии мутантного G-аллеля на развитие атеросклероза у пациентов после перенесенного ИМ [12] можно предположить значимость полиморфизма данного гена именно для пациентов с рецидивирующей окклюзией коронарных артерий.

Полиморфизм гена *ITGB3* rs5918 существенно увеличивал частоту развития ИМ только в случае мутантного гомозиготного генотипа и имел значение только в группе пациентов, перенесших повторный ИМ. В целом это не противоречит данным о патологическом влиянии мутантного аллеля *ITGB3* rs5918 на количество фибриногена и реактивность тромбоцитов при тяжелых ССО [13]. Наличие полиморфного G-аллеля гена *TGF* rs1800469 также оказался значимым только в случае повторного ИМ, что может свидетельствовать о значимости избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса при тяжелом поражении коронарных сосудов [2].

Оценка вклада совокупного полиморфизма исследуемых генов позволила предположить доминирующее значение групп полиморфных аллелей в прогнозировании риска прогрессирования атеросклероза. Так, при комбинации полиморфных аллелей генов *FGB* rs1800788 и *TNFα* rs1800629 риск повторного ИМ у пациентов с однократным инфарктом существенно возрастал, в том числе и по сравнению с наличием единичного полиморфизма отдельных генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена связь полиморфизмов генов *FGB* rs1800788, *LPL* rs328, *ITGB3* rs5918, *TNFα* rs1800629 и *TGF* rs1800469 с частотой развития повторного ИМ. Причем повторный ИМ ассоциирован с присутствием любого полиморфного генотипа генов *FGB* rs1800788, *LPL* rs328, *TGFB1* rs1800469 и полимор-

фного гомозиготного генотипа гена *ITGB3* rs5918, а также нормального гомозиготного генотипа гена *TNFα* rs1800629. В то же время наличие полиморфного генотипа гена *TNFα* rs1800629, наоборот, свидетельствовало о его протективном влиянии на развитие повторного ИМ.

Увеличение встречаемости некоторых полиморфизмов в группе пациентов с повторным ИМ по сравнению с группой пациентов с однократным ИМ может свидетельствовать в первую очередь о влиянии этих полиморфизмов на прогрессирование стенозирующего атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Однако этот тезис требует дальнейшего изучения.

Оценка суммарного вклад полиморфизма генов *FGB* rs1800788 и *TNFα* rs1800629 целесообразна для уточнения риска развития как первичного, так и повторного ИМ с целью оптимизации диагностических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sukhija R., Fahdi I., Garza L., Fink L., Scott M., Aude W., Pacheco R., Bursac Z., Grant A., Mehta J.L. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (7): 879–884. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.032.
2. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C., Schömig A., Kastrati A. Association of transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (5): 1114–1119. DOI: 10.1161/01.ATV.0000217747.66517.11.
3. Miranda-Malpica E., Martínez-Rios M.A., Fragoso J.M., Delgadillo-Rodríguez H., Rodríguez-Pérez J.M., González-Quesada C., Martínez-Rodríguez N., Saldaña-Mendoza A., Peña-Duque M.A., Vargas-Alarcón G. The interleukin 1B–511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Hum. Immunol.* 2008; 69 (2): 116–121. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.12.003.
4. McPherson T.H., Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 564–578. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306566.
5. Titov B.V., Osmak J., Matveeva N.A., Kukava G.N., Shakhnovich R.M., Favorov A.V., Ruda M.Y., Favorova O.O. Genetic risk factors for myocardial infarction more clearly manifest for early age of first onset. *Mol. Biol. Rep.* 2017; 44 (4): 315–321. DOI: 10.1007/s11033-017-4112-5.
6. Szalai C., Füst G., Duba J., Kramer J., Romics L., Prohászka Z., Császár A. Association of polymorphisms and allelic combinations in the tumour necrosis factor-alpha-complement MHC region with coronary artery disease. *J. Med. Genet.* 2002; 39 (1): 46–51. DOI: 10.1136/jmg.39.1.46.
7. Yang Y.N., Zhao B., Li X.M., Xie X., Liu F., Chen B.D. Association of a transforming growth factor-β1 polymorphism with acute coronary syndrome in a Chinese Han population. *Mol. Res.* 2014; 13 (3): 6160–6167. DOI: 10.4238/2014.April.3.2.
8. Jensen M.K., Rimm E.B., Rader D., Schmidt E.B., Sørensen T.I., Vogel U., Overvad K., Mukamal K.J. S447X variant of the lipoprotein lipase gene, lipids, and risk of coronary heart disease in 3 prospective cohort studies. *Am. Heart J.* 2009; 157 (2): 384–390. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.10.008.
9. Verdoia M., Cassetti E., Schaffer A., Barbieri L., Giovine G.D., Nardin M., Marino P., Sinigaglia F., Luca G.D. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Relationship between glycoprotein IIIa platelet receptor gene polymorphism and coronary artery disease. *Angiology.* 2015; 66 (1): 79–85. DOI: 10.1177/0003319714524296.
10. Tabrez S., Jabir N.R., Firoz C.K., Hindawi S., Shakil S., Damanhoury G.A., Zaidi S.K. Estimation of interleukin-1β promoter (–31 C/T and –511 T/C) polymorphisms and its level in coronary artery disease patients. *J. Cell. Biochem.* 2017; 118 (9): 2977–2982. DOI: 10.1002/jcb.25958.
11. Koch W., Kastrati A., Böttiger C., Mehili J., von Beckerath N., Schömig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001; 159 (1): 137–144. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00467-1.
12. Ahmadi Z., Senemar S., Toosi S., Radmanesh S. The Association of lipoprotein lipase genes, HindIII and S447X polymorphisms with coronary artery disease in Shiraz city. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2015; 7 (2): 63–67. DOI: 10.15171/jcvtr.2015.14.
13. Grove E.L., Ørntoft T.F., Lassen J.F., Jensen H.K., Kristensen S.D. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2004; 255 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01327.x.

Вклад авторов

Маянская С.Д. – разработка концепции и плана исследований, анализ и интерпретация данных. Гараева Л.А. – подбор пациентов в исследование, анализ и интерпретация данных, оформление статьи. Тепляков А.Т. – консультирование по вопросам концепции исследования, полученных результатов и утверждение статьи для публикации. Филипенко М.Л. – составление плана исследования и проведение исследования. Соколова Е.А. – проведение исследования и статистическая обработка полученных данных. Кравцова О.А. – проведение исследования, редактирование статьи. Березикова Е.Н. – клиническая интерпретация полученных данных.

Сведения об авторах

Маянская Светлана Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, КГМУ, г. Казань. ORCID 0000-0001-6701-5395.

Гараева Лилия Айратовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, КГМА – филиал РМАНПО, г. Казань. ORCID 000-0002-9427-6037.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0721-0038.

Филипенко Максим Леонидович, канд. биол. наук, зав. лабораторией фармакогеномики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-8950-5368.

Соколова Екатерина Алексеевна, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория фармакогеномики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-5715-8007.

Кравцова Ольга Александровна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии, биотехнологии и фармакологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань. ORCID 0000-0002-4227-008X.

Березикова Екатерина Николаевна, д-р мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-9630-0213.

(✉) **Маянская Светлана Дмитриевна**, e-mail: Smayanskaya@mail.ru.

Поступила в редакцию 10.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020