

Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Толмачева А. А.¹, Ложкина Н. Г.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Гуражева А. А.², Рагино Ю. И.²

Цель. Изучить ассоциации полиморфизмов rs2464196, rs11212617 с развитием инфаркта миокарда (ИМ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследовании сформировано две группы: основная группа (115 пациентов) с ИМ и СД 2 типа в анамнезе и группа сравнения (116 пациентов) с ИМ без СД 2 типа, сопоставимые по полу и возрасту, госпитализированные в период с 1 декабря 2018г по 31 декабря 2019г в Региональный сосудистый центр № 1 Городской клинической больницы № 1. Пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов, которые показали ассоциации с развитием ИМ и СД 2 типа по результатам GWAS: rs2464196 гена *HNF1A*, rs11212617 гена *ATM*.

Результаты. Выявлено, что носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* ассоциировано с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа в общей группе (отношение шансов (ОШ) 3,180, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,206-8,387, $p=0,015$). При разделении группы по полу достоверные различия сохранились только у женщин (ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188-79,325, $p=0,011$).

Заключение. Использование полученных данных в клинической практике позволит выделить приоритетную группу пациентов для проведения персонализированной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, молекулярно-генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4 "Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома" и гранта Пфайзер № 63312535 "New prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus".

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт те-

рапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Толмачева А. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Ложкина Н. Г. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Гуражева А. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tolmacheva_nastena@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, GWAS — полногеномные ассоциативные исследования.

Рукопись получена 24.07.2021

Рецензия получена 09.08.2021

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Толмачева А. А., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Гуражева А. А., Рагино Ю. И. Молекулярно-генетические маркеры инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4605. doi:10.15829/1560-4071-2022-4605. EDN BKVYOF

Molecular genetic markers of myocardial infarction in combination with type 2 diabetes

Tolmacheva A. A.¹, Lozhkina N. G.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Gurazheva A. A.², Ragino Yu. I.²

Aim. To study associations of rs2464196 and rs11212617 polymorphisms with the development of myocardial infarction (MI) in combination with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included two groups: main group (n=115) — patients with prior myocardial infarction and T2D, comparison group (n=116) — patients with myocardial infarction without T2D, hospitalized from December 1, 2018 to December 31, 2019 at the Regional Vascular Center № 1 of the City Clinical Hospital № 1. Participants were comparable in sex and age. Patients underwent clinical and instrumental investigations, a genetic test for single nucleotide polymorphisms, which showed associations with the development of MI and T2D according to genome-wide association study (GWAS): rs2464196 of the *HNF1A* gene, rs11212617 of the *ATM* gene.

Results. Carriage of the AA genotype of the *HNF1A* rs2464196 polymorphism was found to be associated MI in combination with T2D in the general group (odds ratio (OR), 3.180, 95% confidence interval (CI), 1.206-8.387, $p=0,015$). After division of the group by sex, significant differences remained only in women (OR=9.706, 95% CI, 1.188-79.325, $p=0,011$).

Conclusion. The data obtained can make it possible to identify a priority group of patients for personalized prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial infarction, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, molecular genetic markers, single nucleotide polymorphisms.

Relationships and Activities. The study was carried out within the budgetary theme of the state assignment of the Russian Ministry of Health № АААА-А18-118030790009-4 "Influence of various treatment strategies using molecular genetic markers on long-term outcomes of acute coronary syndrome" and Pfizer grant № 63312535 "Novel prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes".

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Tolmacheva A. A.* ORCID: 0000-0003-1687-4100, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Gurazheva A. A. ORCID: 0000-0003-1547-624X, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:

tolmacheva_nastena@mail.ru

Received: 24.07.2021 Revision Received: 09.08.2021 Accepted: 14.03.2022

For citation: Tolmacheva A. A., Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Gurazheva A. A., Ragino Yu. I. Molecular genetic markers of myocardial infarction in combination with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4605. doi:10.15829/1560-4071-2022-4605. EDN BKWOF

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время сохраняют лидирующие позиции в структуре причин смертности населения в мировой статистике [1]. В России смертность от ССЗ в 2019г составила 46,3%, из них 28,4% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В Новосибирской области смертность от ССЗ на 2,6% выше общероссийского уровня [2, 3]. Другой не менее важной проблемой здравоохранения является сахарный диабет (СД), преимущественного 2 типа, поскольку на него отводится ~90% среди всех типов СД. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической ассоциацией, к 2030г количество пациентов с СД в мире увеличится до 578 млн больных, а к 2045г достигнет 700 млн человек [4]. В России по данным регистра больных СД по состоянию на 01.01.2021 количество больных СД 2 типа составляет 4,43 млн человек. Однако все эксперты сходятся во мнении, что истинное количество пациентов с СД 2 типа в Российской Федерации в 2 раза выше, ~8-9 млн человек. Подтверждением тому является исследование NATION, результаты которого продемонстрировали, что доля не верифицированного СД 2 типа в России составляет 54%. Среди причин смертности пациентов с СД 2 типа первое место занимают сердечно-сосудистые осложнения (ССО). По данным федерального регистра СД на 01.01.2021 на долю ССЗ в структуре причин смертности пришлось 52%. Аналогичная ситуация характерна для мировой эпидемиологической ситуации. По данным IDF (International Diabetes Federation) каждые 8 секунд в мире умирает больной с СД, более половины случаев смерти связаны именно с ССО [5-7].

Главной задачей медицинского сообщества является разработка программ первичной и вторичной профилактики ССЗ, с целью снижения смертности больных. Поскольку наследственная предрасположенность играет большую роль в развитии СД 2 типа и ССО, перспективным направлением является генетическое тестирование с выявлением молекулярно-генетических факторов риска. Основную роль в генетике заболеваний играют полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Первое исследование GWAS было проведено в 2005г, к настоящему времени известно более чем о 70 тыс. ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), данные о которых собраны в общедоступном каталоге GWAS, созданном Национальным институтом исследования генома человека, Европейской лабораторией молекулярной биологии и Европейским институтом биоинформатики. Это позволяет использовать знания

о молекулярно-генетических ассоциациях в рамках когортных исследований, проводимых в разных популяциях. В настоящем исследовании были изучены два генетических маркера: полиморфизм rs2464196 гена *HNFI1A* (ген ядерного фактора гепатоцитов 1A) и полиморфизм rs11212617 гена *ATM* (ген серин/тирозин киназа), которые по результатам GWAS показали ассоциацию с развитием СД 2 типа, ССЗ. Ген *HNFI1A* картирован на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.31), кодирует ядерный (транскрипционный) фактор гепатоцитов 1A. Ген *HNFI1A* регулирует работу >300 генов печени и поджелудочной железы, участвуя в углеводном и липидном обмене, синтезе белков острой фазы, также *HNFI1A* регулирует экспрессию натрий глюкозного котранспортера 2 типа. Ген *ATM* локализован на длинном плече хромосомы 11, кодирует белок серин/тирозин киназу. Второе название гена — ген атаксии-телеангиоэктазии. *ATM* кодирует синтез клеточной протеинкиназы, которая, в свою очередь, участвует в синтезе липидов, процессе тромбообразования, синтезе и транспорте глюкозы [8, 9].

Представленное исследование позволит определить ассоциации молекулярно-генетических маркеров, которые будут полезны для выявления когорты пациентов более высокого риска развития инфаркта миокарда (ИМ) в сочетании с СД 2 типа и дальнейшего выбора методов персонализированного подхода ведения таких пациентов. Данная работа актуальна, поскольку полученные результаты вносят вклад в глобальную цель здравоохранения по снижению сердечно-сосудистой смертности.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов rs2464196, rs11212617 с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы

В исследовании сформировано две группы. Основная группа включает 115 больных с ИМ с подъемом сегмента ST и СД 2 типа, группа сравнения — 116 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST без сопутствующего СД 2 типа, госпитализированных в период с 1 декабря 2018г по 31 декабря 2019г в Региональный сосудистый центр № 1 Городской клинической больницы № 1 города Новосибирска. В работе выделено 3 этапа исследования. Первый этап исследования соответствует первым суткам госпитализации пациентов в стационар, второй этап — день выписки пациентов, третий этап (проспективная часть исследования) — через 12 мес. от момента настоящей госпитализации. В данной публикации

приводятся результаты первого этапа исследования. Итак, на первом этапе всем включенным в исследование пациентам проводилась оценка анамнестических, клиничко-демографических, функциональных, лабораторно-инструментальных параметров, данных молекулярно-генетического исследования (rs2464196 гена *HNFI*A, rs11212617 гена *ATM*).

Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения. В основной группе выделено 55 мужчин и 60 женщин, в группе сравнения 60 мужчин, 56 женщин ($p=0,554$). Средний возраст пациентов в основной группе и группе сравнения составил $63,2\pm 5,3$ лет vs $63,6\pm 5,4$ лет ($p=0,96$), мужчин $62,3\pm 5,5$ лет vs $62,1\pm 4,2$ лет ($p=0,98$), женщин $64,3\pm 4,9$ лет vs $65,2\pm 5,7$ лет ($p=0,93$).

Локализация ИМ в основной группе отмечалась следующая: передняя локализация в 46,9% случаев (у 26 мужчин, 28 у женщин), нижняя локализация — в 49,6% случаев (у 27 мужчин, у 30 женщин), циркулярный ИМ отмечался в 3,5% случаях (у 2 мужчин, у 2 женщин). В группе сравнения: передняя локализация отмечалась в 29,3%, нижняя — в 66,4% случаев, циркулярный ИМ развивался в 4,3% случаях. При проведении селективной коронарографии в основной группе отмечалось в 12,2% случаев однососудистое поражение, в 87,8% случаев многососудистое поражение. В группе сравнения: однососудистое поражение отмечалось в 44,0% случаев, многососудистое поражение в 56,0% ($p<0,001$). Таким образом, статистически значимо в группе пациентов с СД 2 типа чаще отмечались передняя локализация ИМ ($p=0,01$), многососудистое поражение коронарного русла ($p<0,001$).

Лечение ИМ в обеих группах проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, а именно: проведение фармакоинвазивной стратегии (тромболитическая терапия и чрескожное коронарное вмешательство) отмечалось у 26 пациентов (22,6%) основной группы и 25 пациентов (21,6%) группы сравнения; проведение инвазивной стратегии (чрескожное коронарное вмешательство) отмечено у 89 (77,4%) и 91 больного (78,4%), соответственно ($p=0,847$); назначение двойной антиагрегантной терапии выполнено у 99 пациентов (86,1%) основной группы и 108 пациентов группы сравнения (93,1%), в остальных случаях ситуация требовала дополнительного назначения антикоагулянта ввиду наличия фибрилляции предсердий ($p=0,081$) [10, 11]. Представленные данные свидетельствуют о сопоставимости пациентов основной группы и группы сравнения по полу, возрасту и принципам лечения ИМ.

Средний возраст верификации диагноза СД 2 типа в основной группе равен $54,2\pm 7,1$ лет, длительность СД 2 типа на момент проведения исследования составляет $9,9\pm 5,5$ лет. Структура осложнений СД 2 типа:

хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73 м² $n=61$ (53,0%), диабетическая ретинопатия $n=60$ (52,2%), периферическая полинейропатия $n=105$ (91,3%), значимый стеноз (>50%) брахиоцефальных артерий $n=10$ (8,7%), значимый стеноз периферических артерий $n=19$ (16,5%), синдром диабетической стопы $n=3$ (2,6%).

Лечение СД является важным фактором в развитии ССО, в связи с этим была проведена оценка сахароснижающей терапии в основной группе пациентов до развития ИМ. Мужчины получали следующее лечение: 14,5% — монотерапия метформином; 56,4% — комбинированная таблетированная терапия; 20,0% — комбинация таблетированных препаратов и инсулина; 9,1% — инсулинотерапия. Среди таблетированных препаратов особое внимание заслуживают лекарственные средства с доказанным кардиопротективным эффектом, а именно ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2 типа, прием которых зафиксирован у 10,9% мужчин. Женщины получали следующую терапию: монотерапия метформином — 6,7%; комбинированная таблетированная терапия — 50,0%; комбинация таблетированных препаратов и инсулина — 35,0%; инсулинотерапия — 8,3%. Препараты группы ингибиторов натрий глюкозного котранспортера 2 типа не использовались в лечении СД 2 типа у женщин.

Генотипирование молекулярно-генетических маркеров производилось следующим образом: осуществляли забор 10 мл венозной крови у пациентов основной группы и группы сравнения в период госпитализации по поводу развития ИМ. Затем из данного образца выделяли ДНК методом фенол-хлороформной экстракции с последующим определением полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) с использованием зондов TaqMan, Thermo Fisher Scientific (USA) на приборе StepOnePlus (в соответствии с прилагаемой инструкцией фирмой производителя). После проводили статистическую оценку полученных данных в отношении генотипов полиморфизмов rs2464196 гена *HNFI*A, rs11212617 гена *ATM*.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS версии 23.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные признаки представлены средними значениями и стандартным отклонением. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах. При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов в основной группе и группе сравнения, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Ассо-

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A*

| Генотипы полиморфизма rs2464196 гена <i>HNF1A</i> | Без разделения по полу, n/% | | Женщины, n/% | | Мужчины, n/% | |
|---|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Основная группа, 115/100 | Группа сравнения, 116/100 | Основная группа, 60/100 | Группа сравнения, 56/100 | Основная группа, 55/100 | Группа сравнения, 60/100 |
| AA | 17/14,8 | 6/5,2 | 9/15,0 | 1/1,8 | 8/14,5 | 5/8,3 |
| AG | 42/36,5 | 44/37,9 | 21/35,0 | 23/41,1 | 21/38,2 | 21/35,0 |
| GG | 56/48,7 | 66/56,9 | 30/50,0 | 32/57,1 | 26/47,3 | 34/56,7 |

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма rs11212617 гена *ATM*

| Генотипы полиморфизма rs11212617 гена <i>ATM</i> | Без разделения по полу, n/% | | Женщины, n/% | | Мужчины, n/% | |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Основная группа, 115/100 | Группа сравнения, 116/100 | Основная группа, 60/100 | Группа сравнения, 56/100 | Основная группа, 55/100 | Группа сравнения, 60/100 |
| AA | 45/39,1 | 36/31,1 | 22/36,7 | 17/30,4 | 23/41,8 | 19/31,7 |
| AC | 52/45,2 | 52/44,8 | 30/50,0 | 20/35,7 | 22/40,0 | 32/53,3 |
| CC | 18/15,7 | 28/24,1 | 8/13,3 | 19/33,9 | 10/18,2 | 9/15,0 |

ции полиморфизмов проверялись с помощью критерия хи-квадрат по Пирсону, метода отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Мощность выборки рассчитывалась при помощи формулы: $N_{min} = 15,4 * (p * (1-p)) / W^2$, где: p — ожидаемое значение вероятности случайного события; W — ширина ДИ для значения вероятности. А также с использованием авторского калькулятора определения выборки через ОШ¹. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом (протокол № 111 от 29.11.2018). Все пациенты перед включением в исследование были информированы о предстоящем проекте и подписывали добровольное информированное согласие.

Результаты

В настоящем исследовании были проанализированы два ОНП (rs11212617 гена *ATM*, полиморфизм rs2464196 гена *HNF1A*) в отношении ассоциации данных маркеров с ИМ у больных СД 2 типа. Вначале

оценили соответствие частот генотипов изучаемых ОНП равновесию Харди-Вайнберга: частота генотипов rs2464196 соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,5694$); частота генотипов rs11212617 соответствовала равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,319$). Затем провели анализ частоты генотипов и аллелей обоих полиморфизмов в основной группе и группе сравнения (использовали критерий хи-квадрата по Пирсону). После с целью выявления ассоциации изучаемых полиморфизмов с развитием ИМ при СД 2 типа использовали авторский калькулятор ОШ. Принцип работы которого изложен в ранее опубликованной нами статье [12].

При анализе частот генотипов полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* без разделения по полу, в основной группе частота генотипа AA rs2464196 достоверно выше по сравнению с группой сравнения (14,8% vs 5,2%, $p = 0,015$). При разделении по полу достоверные различия сохранялись в группе женщин для генотипа AA (15,0% vs 1,8%, $p = 0,010$). При анализе частот генотипов AG и GG полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* без разделения и с разделением по гендерному признаку достоверных различий не было выявлено (табл. 1).

При анализе частот генотипов AA, AC, CC rs11212617 гена *ATM* в основной группе и группе сравнения без разделения и с разделением по половому признаку выявлены достоверные различия для женщин по генотипу CC (13,3% vs 33,9%, $p = 0,009$) (табл. 2).

При расчете ОШ для полиморфизмов rs2464196, rs11212617 в основной группе и группе сравнения без разделения по гендерному признаку выявлено, что носительство генотипа AA rs2464196 гена *HNF1A* в 3,18 раз чаще отмечается в основной группе пациентов (95% ДИ 1,206–8,387, $p = 0,015$). Анализ других

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Калькулятор определения объема выборки через отношения шансов (г. Новосибирск) (Калькулятор ОВОШ). Ложкина Н.Г., Рагино Ю.И., Стафеева Е.А., Спиридонов А.Н., Бравве Ю.И., Воскобойников Ю.Е., Толмачева А.А., Максимов В.Н.; патентообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России) (RU), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" ИЦИГ СО РАН (RU); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области "Городская клиническая больница № 1" (ГБУЗ НСО ГКБ № 1) (RU). Номер и дата поступления заявки: 202166888122.11.2021, Номер регистрации (свидетельства): 2021669986. Дата регистрации: 06.12.2021.

Таблица 3

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ИМ у пациентов с СД 2 типа без разделения по полу

| Ген | Номер ОНП | Генотип | ОШ | Нижняя и верхняя границы ДИ | p-значения |
|---------------|------------|---------|-------|-----------------------------|------------|
| <i>HNFI1A</i> | rs2464196 | AA | 3,180 | 1,206-8,387 | 0,015 |
| | | AG | 0,941 | 0,552-1,605 | 0,825 |
| | | GG | 0,719 | 0,428-1,208 | 0,212 |
| <i>ATM</i> | rs11212617 | AA | 1,429 | 0,830-2,459 | 0,197 |
| | | AC | 1,016 | 0,605-1,706 | 0,953 |
| | | CC | 0,583 | 0,302-1,127 | 0,106 |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм (номер в международной классификации), ОШ — отношение шансов, p — уровень значимости.

Таблица 4

Частоты аллелей полиморфизма rs2464196 гена *HNFI1A*

| Полиморфизм rs2464196 гена <i>HNFI1A</i> | Без разделения по полу, n/% | | Женщины, n/% | | Мужчины, n/% | |
|--|-----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 |
| Аллель А | 76/33,0 | 56/24,1 | 39/32,5 | 25/22,3 | 37/33,6 | 31/25,8 |
| Аллель G | 154/67,0 | 176/75,9 | 81/67,5 | 87/77,7 | 73/66,4 | 89/74,2 |

Таблица 5

Частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена *ATM*

| Полиморфизм rs11212617 гена <i>ATM</i> | Без разделения по полу, n/% | | Женщины, n/% | | Мужчины, n/% | |
|--|-----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 | Основная группа, n/100 | Группа сравнения, n/100 |
| Аллель А | 142/61,7 | 124/53,4 | 74/61,7 | 54/48,2 | 68/61,8 | 70/58,3 |
| Аллель С | 88/38,3 | 108/46,6 | 46/38,3 | 58/51,8 | 42/38,2 | 50/41,7 |

генотипов rs2464196 и rs11212617 не показал достоверных различий (табл. 3).

При анализе ОШ в основной группе и группе сравнения при разделении по полу для полиморфизма rs2464196 гена *HNFI1A* в подгруппе мужчин не получено статистически значимых различий. Среди женщин выявлено, что носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNFI1A* в 9,7 раз чаще встречается в основной группе по сравнению с группой сравнения (ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188-79,325, p=0,011).

При расчете ОШ для полиморфизма rs11212617 гена *ATM* в основной группе и группе сравнения при разделении по гендерному признаку достоверные различия получены в подгруппе женщин. Выявлено, что наличие генотипа CC полиморфизма rs11212617 выполняет условно протективную роль среди женщин (ОШ =0,300, 95% ДИ 0,119-0,757, p=0,009).

Следующим шагом мы провели оценку частоты аллелей изучаемых полиморфизмов в основной группе и группе сравнения с разделением и без разделения по половому признаку. В отношении полиморфизма rs2464196 гена *HNFI1A* получены следующие данные: частота аллели А по сравнению с аллелью G в основной группе отмечалась в 1,6 раза чаще по сравнению с группой сравнения (ОШ =1,551, 95% ДИ 1,032-2,331, p=0,034). При разделении по гендер-

ной принадлежности статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

Оценка частоты аллелей полиморфизма rs11212617 гена *ATM* и расчет ОШ показал достоверные различия только в группе женщин. Выявлена ассоциация аллели А с ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =1,728; 95% ДИ 1,022-2,892, p=0,040), при этом аллель С играет условно протективную роль (ОШ =0,579; 95% ДИ 0,346-0,978; p=0,040) (табл. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении двух полиморфизмов rs11212617 гена *ATM* и rs2464196 гена *HNFI1A*. Показано, что наличие генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена *HNFI1A* ассоциировано с ИМ в сочетании с СД 2 типа в общей группе (ОШ =3,1895% ДИ 1,206-8,387, p=0,015) и среди женщин (ОШ =9,7% ДИ 1,188-79,325, p=0,011). При определении значимости аллелей изучаемых генотипов выявлено, что наличие аллели А ассоциировано с ИМ в сочетании с СД 2 типа, по сравнению с группой сравнения (ОШ =1,595% ДИ 1,032-2,331, p=0,034). При изучении ассоциации полиморфизма rs11212617 гена *ATM* с ИМ при СД 2 типа достоверно выявлено, что генотип CC выполняет условно протективную роль в отношении развития ИМ у женщин с СД 2 типа (ОШ =0,300,

95% ДИ 0,119-0,757, $p=0,009$); наличие аллеля С также выполняет условно протективную функцию в группе женщин (ОШ =0,579, 95% ДИ 0,346-0,978, $p=0,040$), аллель А ассоциирован с ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =1,728; 95% ДИ 1,022-2,892, $p=0,040$).

По данным литературы ген *HNF1A* в первую очередь ассоциируется с развитием MODY-диабета (*HNF1A-MODY*; *MODY3*) [13]. Кроме этого, в ряде исследований было показано, что полиморфизмы гена *HNF1A* ассоциированы с развитием ИБС, ИМ, СД 2 типа, дислипидемией и артериальной гипертензией [14]. Так, например, в одном из исследований была показана ассоциация полиморфизмов rs2464196, rs2259820, rs1169288 и rs2650000 гена *HNF1A* с ИБС и инсультом [8]. В отношении гена *ATM* имеется несколько крупных исследований по ассоциации маркера rs11212617 с СД 2 типа и ССЗ. В исследовании, проведенном в Германии, авторы оценили ассоциацию полиморфизма rs11212617 гена *ATM* с риском развития ИБС у мужчин. Показали, что аллель А полиморфизма rs11212617 гена *ATM* ассоциирован с риском развития ИБС [15]. В другом исследовании по изучению влияния rs11212617 гена *ATM* на эффективность лечения метформином авторы выявили, что данный полиморфизм играет роль не только в эффективности лечения СД 2 типа, но влияет на развитие ИБС и ИМ у пациентов с СД 2 типа [9]. Стоит отметить, что исследования по изучению ассоциаций полиморфизмов rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* с риском развития ИБС не многочисленны, а по изучению ИМ у пациентов с СД 2 типа единичны. Это определило выбор дан-

ных молекулярно-генетических маркеров в нашем исследовании и позволило, соответственно цели работы, проверить наличие ассоциации rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* с вероятностью развития ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Ограничения исследования. Данное исследование является локальным, ограничено небольшой выборкой пациентов. Планируется увеличение выборки и длительности исследования.

Заключение

В настоящем исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении двух ОНП: rs2464196 гена *HNF1A*, rs11212617 гена *ATM*. Выявлено, что наличие генотипа АА полиморфизма rs2464196 гена *HNF1A* ассоциировано с развитием ИМ в сочетании с СД 2 типа (ОШ =3,180, 95% ДИ 1,206-8,387, $p=0,015$ без разделения по полу, ОШ =9,706, 95% ДИ 1,188-79,325, $p=0,011$ в группе женщин). Полученные данные можно использовать при персонализированном подходе оценки развития ИМ в сочетании с СД 2 типа.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4 “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома” и гранта Пфайзер № 63312535 “New prognostic markers of atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus”.

Литература/References

- Boitsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention directions. Bulletin of Roszdravnadzor. 2018;5:12-8. (In Russ.) Бойцов С. А., Проваторов С. И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. Вестник Росздравнадзора. 2018;5:12-8.
- Mortality statistics according to Rosstat. (In Russ.) Статистика смертности по данным Росстат. <https://rosinfostat.ru/smerntnost>.
- Novosibirsk stat. Mortality of the population in the Novosibirsk region in 2019. (In Russ.) Новосибирск стат. Смертность среди населения Новосибирска в 2019 году. https://novosibstat.gks.ru/storage/mediabank/bvPAoRkg/p54_PRESS164_2020.pdf.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:1-10. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? Therapeutic archive. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:1-5. doi:10.1016/j.diabres.2020.108086.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
- Zhou YJ, Yin RX, Hong SC, et al. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. J Gene Med. 2017;19(1-2):29-41. doi:10.1002/jgm.2941.
- Out M, Becker ML, van Schaik RH, et al. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: a post hoc analysis of an RCT. Pharmacogenomics. 2018;19(8):715-26. doi:10.2217/pgs-2018-0010.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеищиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Lozhkina NG, Kozik VA, Tolmacheva AA, et al. Genetic markers of risk of acute heart attack with ST segment lifting. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(10):53-7. (In Russ.) Ложкина Н. Г., Козик В. А., Толмачева А. А. и др. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):53-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57.
- Gaal Z, Balogh I. Monogenic Forms of Diabetes Mellitus. Exp Suppl. 2019;111:385-416. doi:10.1007/978-3-030-25905-1_18.
- Narula S, Yusuf S, Chong M. Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis. Lancet. 2020;396(10256):968-76. doi:10.1016/S0140-6736(20)31964-4.
- Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. Pediatr Allergy Immunol. 2019;30(3):277-88. doi:10.1111/pai.13020.