

НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Толмачева А.А.¹, Ложкина Н.Г.¹, Козик В.А.¹, Найдена Е.А.¹, Хасанова М.Х.¹, Стафеева Е.А.¹, Барбарич В.Б.¹, Куимов А.Д.¹, Максимов В.Н.², Воевода М.И.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России), Новосибирск, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: medik11@mail.ru

В данном обзоре представлен анализ современной научной литературы и клинических исследований, проводимых с целью поиска новых генетических маркеров. Изложены все новые направления в исследовании генома человека с заболеваниями, представляющими глобальную значимость для человечества в современном мире. Это СД 2 типа, который по заболеваемости сопоставим с эпидемией и ИМ, являющийся одной из главных причин смертности и инвалидизации данных пациентов. Показано, насколько противоречивый характер носят результаты, полученные в ходе научных исследований, в разных странах мира и на разных популяциях. Что представляет еще больший интерес для исследователей. Показаны различные направления изучения генов, ответственных за многочисленные звенья патогенеза развития сосудистых осложнений, в первую очередь ИМ, при СД 2 типа. Таким образом, данная статья подтверждает актуальность поиска новых генетических маркеров двух значимых патологий, поскольку эти данные позволяют оценить индивидуальный генетический риск, проводить первичную профилактику заболеваний, особенно у молодых людей, станут основой для создания совершенно новых лекарственных препаратов и внесут, несомненно, большой вклад в развитие персонализированной предиктивной медицины.

Ключевые слова: инфаркт миокарда (ИМ), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), однонуклеотидные последовательности (ОНП), генетические маркеры риска заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).

NEW GENETIC RISK MARKERS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Tolmacheva A.A.¹, Lozhkina N.G.¹, Kozik V.A.¹, Naydena E.A.¹, Khasanova M.H.¹, Stafeeva E.A.¹, Barbarych V.B.¹, Kuimov A.D.¹, Maksimov V.N.², Voevoda M.I.²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru;

²Federal State Budgetary of Scientific Institution Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, e-mail: medik11@mail.ru

This review presents an analysis of modern scientific literature and clinical studies conducted to find new genetic markers. All new directions in research of the human genome with the diseases representing global importance for mankind in the modern world are stated. This is type 2 diabetes, which is comparable in morbidity with the epidemic and IM, which is one of the main causes of death and disability in these patients. It is shown how contradictory are the results obtained in the course of scientific research, in different countries and on different populations. What is even more interesting for researchers. The different approaches in the study of genes responsible for many components of pathogenesis of vascular complications in the first place THEM in DM 2 type. Thus, this article confirms the relevance of the search for new genetic markers of two significant pathologies, since these data will allow to assess the individual genetic risk, to carry out primary prevention of diseases, especially in young people, will become the basis for the creation of completely new drugs and will undoubtedly make a great contribution to the development of personalized predictive medicine.

Keywords: myocardial infarction (MI), diabetes mellitus type 2 (DM type 2), mononucleotide sequences (OnP), genetic markers of disease risk, cardiovascular disease (CVD), coronary heart disease (CHD).

В настоящее время ИМ лидирует в структуре причин смертности во всем мире [1]. Кроме общемировой значимости ССЗ в целом, ИМ в частности, существует еще одна

серьезная болезнь цивилизации – СД 2 типа. В РФ на 31.12.2016 г. насчитывается 4 млн больных СД 2 типа, по данным федерального регистра СД РФ, по данным международной федерации диабета, этот показатель по РФ достигает 8,5 млн больных. Среди причин смертности больных СД 2 типа на первом месте ССЗ, в том числе ИМ [2; 3]. В связи с тем что СД 2 типа и ИБС считаются синантропными болезнями, предполагается наличие общих генов, ответственных за развитие данных патологий. Результаты GWAS об ассоциации тех или иных ОНП с заболеваниями, в том числе СД 2 типа и ИМ, позволяют предположить роль соответствующих генов в патогенезе этих заболеваний. И соответственно, дают основу для второго этапа исследований с целью определения суммарного вклада и значимости каждого гена-кандидата в патогенез данных болезней [4-6].

Цель: провести анализ современных данных о научных исследованиях, посвященных поиску генетических маркеров риска развития ИМ, ИБС у больных СД 2 типа [7; 8].

Окислительный стресс - это нарушение баланса в системе прооксидант-антиоксидант со сдвигом в сторону прооксидантов. Активные формы кислорода (АФК), которые, в первую очередь, относят к прооксидантам, в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы (АОС), оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов за счет ускорения деградации эндотелиального оксида азота (NO), активируют прокоагулянтную систему крови, также оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты, способствуя аритмогенной активности миокарда. Так становится понятно, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе ИМ, поздних осложнений сахарного диабета, в первую очередь сосудистых. Соответственно исследования, посвященные изучению генов, кодирующих ферменты АОС, достаточно актуальны и многогранны, зачастую носят противоречивый характер [9-11]. Одним из генов, представляющих наибольшее значение в данном вопросе, является ген SOD3. Данный ген расположен в локусе хромосомы 4 (4q21), кодирует образование внеклеточной супероксиддизмутазы (EC-SOD), которая является одним из основных внеклеточных антиоксидантных ферментов, в кровеносных сосудах связана с поверхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом. Наиболее изучен полиморфизм гена SOD3 rs699473, который расположен во втором экзоне гена и приводит к замене аргинина на глицин в 213-м положении полипептидной цепи (Arg213Gly). Этот факт обусловлен не ухудшенной ферментативной активностью, а сниженным связыванием SOD3 с поверхностью клеток. В ряде исследований доказано, что у носителей полиморфизма Arg213Gly гена SOD3 в 1,5 раза выше риск развития ИБС, чем в группе контроля [12]. А в исследовании DIABHYCAR авторы оценивали ассоциацию гена SOD3 с инфарктом миокарда и смертностью (сердечно-сосудистой и общей) у больных СД 2 типа. В исследовании было зарегистрировано 3137 участников с СД 2 типа, длительность

наблюдения составила 5 лет. Ученые изучали шесть одиночных нуклеотидных полиморфизмов в локусе SOD3, показали, что T-аллель rs2284659 обратно коррелирует с развитием инфаркта миокарда и общей смертностью. Таким образом, в данном исследовании T-аллель rs2284659 промотора SOD3 был связан с более благоприятным сердечно-сосудистым исходом у больных СД 2 типа [13]. В исследовании, проводимом в Великобритании, оценивалась ассоциация ОНП rs4880 гена SOD2 с риском развития ИБС у пациентов с СД 2 типа, авторы доказали такую ассоциацию, но только у женщин, страдающих СД 2 типа [14].

В одной из работ проводился анализ ассоциации полиморфизма гена TXNRD2 с развитием ИМ на фоне СД 2 типа. TXNRD2 - это ген, который кодирует митохондриальную тиоредоксин редуктазу 2, входящую в состав антиоксидантной системы организма. Авторы проанализировали 972 пациента с СД 2 типа, из них у 811 человек была такая сопутствующая патология, как ИБС, а у 161 пациента был ранее диагностирован ИМ. Длительность наблюдения составила 10 лет. Изучали три ОНП rs1548357, rs4485648 и rs5748469 гена TXNRD2. Пришли к выводу, что rs 1548357 полиморфизм гена TXNRD2 ассоциирован с развитием ИМ на фоне СД 2 типа [15].

Много генетических исследований посвящено липидному обмену, так как это один из ведущих механизмов в формировании ССЗ. В одно из исследований, которое проводилось в 27 учреждениях Бразилии, были включены 386 пациентов с СД 2 типа и ИМ. Целью исследования стало изучение ассоциации полиморфизмов генов липидного обмена, которые могут указать на риск развития ИМ у больных СД 2 типа. Соответственно цели было проведено тестирование на следующие генетические маркеры: APO A1 (A/G -75 и C/T +83) и APO C3 (C/G 3'UTR) non-coding sequences, CETP (Taq 1B), LPL (D9N), APO E (epsilon2, epsilon3, epsilon4), PON-1 (Q192R), и 2 LCAT вариантов Arg(147) и Tyr(171). Главный вывод этой работы в том, что D9N (rs1801177) в значительной степени связан с развитием ИМ (или=1.50, 95% ди=1.02-2.25, p=0,049). Объясняется это тем, что полиморфизм D9N ассоциирован с повышением уровней триглицеридов (ТР), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [16]. В другом исследовании авторы показали ассоциацию полиморфизма 192del2 гена IGF1, который принимает опосредованное участие в развитии атеросклероза сосудов за счет инициации воспалительного ответа, так как он ответственный за адгезию лейкоцитов на эндотелии сосудов, с более высокой инцидентностью ИМ при СД 2 типа. Стоит отметить еще один ген, который играет важную роль в липидном обмене, это ген липопротеинлипазы E (APO E). Данный ген расположен на хромосоме 19q13.2, состоит из 299 аминокислот, выделяют три его аллели (изоформы), это: epsilon2 (ϵ 2), epsilon3 (ϵ 3), и epsilon4 (ϵ 4).

Различия между тремя аллелями заключаются в местоположении аргинина и цистеина (112 и 158) в цепи аминокислот. Таким образом, ген АРО Е имеет три изоформы АРОЕ-ε2 (cys112 и cys158), АРОЕ-ε3 (cys112 и arg158) и АРОЕ-ε4 (arg112 и arg158), которые определяются двумя ОНП rs7412 и rs429358, и шесть генотипов: ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4, и ε4/ε4. В одном из последних метаанализов, посвященных липидному обмену, оценивалась ассоциация полиморфизма гена АРО Е (epsilon2, epsilon3, epsilon4) с риском развития ИБС у больных СД 2 типа. Авторы показали ассоциацию АРОЕ ε4 (ε3/ε3 и ε4/ε3; ε4/ε3 и ε4/ε3; ε4/ε4+ε3/ε3 и ε4/ε3; ε4 аллеля и аллеля ε3) с повышенным риском ИБС у больных с СД 2 типа, при этом для мутации ε2 данная ассоциация не подтвердилась. В исследовании, проводимом в РФ, авторы оценили роль гена АРО Е у пациентов с ИМ (с подъемом сегмента ST), не делая акцента на наличие/отсутствие такой сопутствующей патологии, как СД 2 типа. В итоге исследователи подтвердили связь гена АРО Е, а именно его аллеля ε4 (arg112 и arg158) с неблагоприятным течением и прогнозом ИМ. Таким образом, можно сделать вывод, что D9N полиморфизм гена LPL, полиморфизм 192del2 гена IGF1, АРОЕ ε4 могут быть полезными маркерами риска развития ИМ, ИБС при СД2 типа [17-19].

Достаточно давно известно, что существуют формы сахарного диабета, в патогенезе которых решающее значение имеют генетические дефекты функции β-клеток. Ярким тому примером служит MODY-диабет, которого к настоящему времени насчитывается более 13 форм. MODY3 - одна из наиболее распространенных форм MODY-диабета, в патогенезе которой лежит мутация в гене ядерного фактора гепатоцитов 1А (HNF1A). А наиболее частой мутацией в гене HNF1A в русской популяции, которая вызывает развитие MODY3, является p.p291fs, что ярко продемонстрировали Е.А. Сечко с соавторами. Зарубежные коллеги подошли к роли гена HNF1A с другой стороны. Они изучили ассоциацию полиморфизма гена HNF1A с развитием ИМ, АГ, дислипидемии, а также СД 2 типа. И получили занимательные результаты, указывающие на то, что HNF1a является общим геном восприимчивости как к артериальной гипертензии и дислипидемии, так и ИМ и СД 2 типа. Что подтверждает большую роль данного гена в патогенезе данных заболеваний и требует дальнейшего изучения [20; 21].

Ряд недавних исследований были посвящены причастности микроРНК к развитию СД2 типа и ССЗ. Связано это с тем, что микроРНК лежат в основе многих патофизиологических процессов развития данных патологий. МикроРНК - это отдельный класс молекул РНК, который играет важнейшую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии 30% всех генов человека. Кроме этого, микроРНК определяется в различных биологических жидкостях организма человека, тем самым не составляет трудностей в диагностике и прогнозировании результатов. Активно проводятся исследования,

направленные на изучение микроРНК у лиц с СД2 типа и ССЗ [22]. В одном исследовании авторы определили 9 миРНК: миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26а, m миРНК-27, миРНК-33а, миРНК-33b, миРНК-133а, миРНК-133b, миРНК-208 у 42 пациентов с СД 2 типа, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия диагностированной ИБС. При этом статистически значимые различия между двумя группами были получены по данным экспрессии миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27а. В группе пациентов с ИБС была повышена экспрессия миРНК-21 и миРНК-27а, а в группе пациентов без ИБС была понижена экспрессия миРНК-26а. Результаты этого исследования являются начальным этапом обнаружения специфичных микроРНК, участвующих в развитии сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 типа [23-25].

Особого внимания заслуживает полиморфизм гена TCF7L2. Данный ген играет одну из ключевых ролей в формировании дисфункции β -клеток и соответственно развитию СД 2 типа, что было продемонстрировано во многих популяциях Америки, Европы, Азии, а также России. Объясняется это тем, что ген TCF7L2 кодирует ядерный рецептор β -катенина, который является активатором Wnt-сигнального пути. Данный сигнальный путь играет главную роль в нормальном развитии, делении и дифференцировке многих клеток, в том числе и β -клеток поджелудочной железы. Также ученые оценили ассоциацию полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 и rs10811661 гена CDKN2A/B, который также принимает участие в патогенезе СД 2 типа, у больных СД 2 типа и ИМ. В отношении полиморфизма rs10811661 гена CDKN2A/B данные противоречивы, на китайской популяции ученые показали ассоциацию данного полиморфизма у пациентов с СД 2 типа и ИБС, но в ряде других исследований, проведенных в Исландии, Италии и России, данная связь не была подтверждена [26-28]. По отношению к полиморфизму rs7903146 гена TCF7L2 в исследовании, проведенном в России, была подтверждена ассоциация данного полиморфизма с ИМ и СД 2 типа у женщин [29; 30]. UCP2 - это митохондриальный разобщающий белок, то есть тот белок, который разобщает окислительное фосфорилирование и синтез АТФ и относится к группе MACP (митохондриальные белки - переносчики анионов). Расположен данный ген на хромосоме 11q13. В ряде работ доказана его роль в развитии сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии. Авторы одного из исследований поставили еще более сложную задачу и оценили выживаемость больных с СД 2 типа после перенесенного ИМ с помощью оценки G-866A (rs659366) полиморфизм гена UCP2. Получили данные, что у пациентов, обладающих генотипом AA гена UCP2 -866, наблюдалась более низкая выживаемость, чем у пациентов с GG/GA-генотипами [31-33].

Чуть более десятка исследований посвящено роли гена адипонектина (ADIPOQ) в патогенезе СД 2 типа и ССЗ. Адипонектин – это гормон, который вырабатывается только

адипоцитами, участвует в метаболизме липидов и глюкозы, обладает антиатерогенным и противовоспалительным действием. Наиболее изученными и применимыми в данном контексте являются два ОНП данного гена - rs2241766 (полиморфизм T/G) и rs1501299 (полиморфизм G/T). В одном из таких исследований целью авторов было продемонстрировать роль двух ОНП (+45T>G и +276 G>T) в развитии ИБС у пациентов с СД 2 типа. По окончании исследования авторы показали, что полиморфизм +276 G>T (rs1501299) является фактором риска развития ИБС у больных СД2 типа. Хотя в другом исследовании, проводимом в Европе несколькими годами ранее, данной взаимосвязи авторы не доказали. В двух исследованиях, проведенных в Иране, авторы показали связь и rs2241766 и rs1501299 ADIPOQ с повышенным риском ИБС у больных СД 2 типа. Кроме этого, был проведен метаанализ, включающий двенадцать опубликованных исследований, 3996 пациентов с СД 2 типа и 8876 человек в качестве группы контроля. Авторы отметили, что ОНП rs1501299, наоборот, снижает риск ИБС у пациентов с СД 2 типа, а ОНП rs2241766 увеличивает вероятность развития ИБС в Кавказской популяции. Но все же авторы утверждают, что все данные, проанализированные в этом метаанализе, достаточно противоречивы и носят неоднозначный характер, подтверждая то, что для оценки роли двух рассматриваемых ОНП гена адипонектина в развитии макрососудистых осложнений СД 2 типа необходимы новые исследования. Также коллеги из США провели исследование с целью изучения взаимосвязи полиморфизма рецептора 1 адипонектина (ADIPOR1) с риском развития ИБС у пациентов с СД 2 типа и в результате доказали, что ADIPOR1 является фактором риска ИБС у данной группы пациентов [34-36].

Одни из последних исследований, заслуживающие внимания, посвящены гену GLUL. Этот ген расположен на хромосоме 1q25, кодирует глутамин-синтетазу, ответственную за образование глутамина из аммиака и глутаминовой кислоты. Глутамин выполняет множество функций в организме человека, среди которых ингибирование апоптоза, пролиферация клеток, секреция инсулина клетками панкреатических островков. Две работы, проводимые в Великобритании и Италии, подтвердили ассоциацию ОНП rs10911021 гена GLUL с риском развития ИБС при СД 2 типа [37; 38].

Авторы исследования, проводимого в Сибири, ставили перед собой цель выявить генетические маркеры, которые помогут оценить эффективность лечения метформином пациентов с СД 2 типа. Но по завершении наблюдения исследователи смогли сделать еще вывод о том, что наличие генотипа C/C полиморфного маркера rs11212617 гена ATM было ассоциировано с высокой частотой ИБС и ИМ [39]. В исследовании, проводимом в Южной Азии, авторы оценили роль манноза-связывающего лектина (MBL), который играет важную роль в активации системы комплимента, в качестве маркера сосудистых осложнений у

больных СД 2 типа. В исследование были включены 168 пациентов, длительность наблюдения составила 7,5 лет. Доказали, что О/О генотип МБЛ связан с ССЗ. Данное исследование подтверждает роль МБЛ в развитии сосудистых осложнений при СД 2 типа и требует проведения более крупных наблюдений в разных популяциях [40].

Некоторые работы были направлены на изучение витамина D в контексте СД 2 типа и ИБС. Так, например, в исследовании, проводимом в Норвегии, оценивалось влияние rs7968585 полиморфизма рецептора витамина D (VDR) на СД 2 типа, ИМ, рак и общую смертность. Авторы показали ассоциацию rs7968585 с развитием СД 2 типа, а также, возможно, и с развитием ИМ. Эта работа показывает, что в данном направлении стоит проводить новые исследования, уточнять объем вклада данного ОНП при прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [41]. Ряд работ посвящены роли различных интерлейкинов в патогенезе СД 2 типа и ССЗ. При этом необходимо отметить два исследования, посвященных взаимосвязи rs187238 полиморфизма (G(-137)C) гена IL-18 и rs1800795 полиморфизма (G(-174)C) гена IL-6 с риском развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа. Оба исследуемых интерлейкина, IL-6 и IL-12, являются одними из главных провоспалительных цитокинов, которые играют важнейшую роль в воспалительных процессах. В результате, в том и другом исследовании, была доказана взаимосвязь полиморфизма гена IL-6 (rs1800795) и IL-18 (rs187238) с высоким риском развития ССЗ на фоне СД 2 типа [42; 43]. В заключение необходимо отметить одну работу, которая сейчас проводится в Италии. В данное исследование включены 5000 пациентов СД 2 типа, длительность наблюдения составит 5 лет. Цель работы: найти новые генетические маркеры смертности и основных сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Несомненно, полученные результаты будут иметь большое значение в данном направлении [44].

Заключение: данный литературный обзор показывает, насколько тема ассоциации генетических маркеров СД 2 типа и ИМ актуальна во всем мире, и при этом полученные данные носят противоречивый характер, требуют подтверждения либо опровержения, что можно получить только при проведении новых исследований, и это представляет глобальную ценность. Ведь чем больше будет подтвержденных ассоциаций генетических маркеров заболеваний, тем информативнее станет оценка индивидуального генома человека, что поможет в определении индивидуального генетического риска, профилактике развития заболеваний и, возможно, станет основой для создания новых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции

генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В.Н. Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10 (150). – С. 33–41.

2. Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1). – С. 13-41. doi: 10.14341/DM866

3. Атлас диабета IDF. – Издание 8-е. - 2017. - URL: www.diabetesatlas.org

4. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина[и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 19–22.

5. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом / И.В. Куликов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. - 2013. - № 4. - Т. 33. - С. 65-70.

6. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н.Г. Ложкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 25–31.

7. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда / П.С. Орлов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 19-24.

8. Дедов И.И. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход / И.И. Дедов, О.М. Смирнова, И.В. Кононенко // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 10–19. DOI: 10.14341/DM2014210-19

9. Роль генов антиоксидантной системы в формировании клинических фенотипов ишемической болезни сердца / А.А. Подольская [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 2, т. 94. – С. 228-234.

10. Метаболический синдром - нерешенная проблема медицины и современного общества / О.М. Урясьев [и др.] // Вестник. – 2017. – № 1, т. 16. – С. 160-164.

11. Содержание восстановленного глутатиона в тканях крыс при сахарном диабете 2 типа и введении 1,2-диметил 5-[(Карбамимидамометанимидоил) Амино] Бензол-1,3-Дикарбоксилата / Е.И. Складорова [и др.] // Вестник современных исследований. – 2017. – № 1-1 (4). – С. 14-19.

12. Колесникова Л.И. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 83-88.

13. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018 Jan 17. – № 9. – P. 2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002. eCollection 2018.
14. Mohammedi K., Bellili-Muñoz N., Marklund S.L. et al. Plasma extracellular superoxide dismutase concentration, allelic variations in the SOD3 gene and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in people with type 1 and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. – 2015 Jan 15. – № 14. – P. 845. doi: 10.1186/s12933-014-0163-2.
15. Kariž S., Mankoč S., Petrovič D. Association of thioredoxin reductase 2 (TXNRD2) gene polymorphisms with myocardial infarction in Slovene patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. – 2015 May. – № 108 (2). – V. 323. – P. 8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.038. Epub 2015 Feb 7.
16. Fischer S.C.P.M., Pinto S.P., Lins L.C.D.A.S. et al. Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. – 2018 Jan. – № 110 (1). – P. 16-23. doi: 10.5935/abc.20170177. Epub 2018 Feb 1.
17. Luo J.Q., Ren H., Banh H.L. et al. The Associations between Apolipoprotein E Gene Epsilon2/Epsilon3/Epsilon4 Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Physiol*. – 2017 Dec 12. – № 8. – P.1031. doi: 10.3389/fphys.2017.01031. eCollection 2017.
18. El-Lebedy D., Raslan H.M., Mohammed A.M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. - 2016 Jan 22. – № 15. – P.12.
19. Yin Y.W., Qiao L., Sun Q.Q. et al. Influence of apolipoprotein E gene polymorphism on development of type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: a meta-analysis of 29 studies. *Metabolism*. - 2014 Apr. – № 63 (4):532. – P. 41. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.008. Epub 2013 Dec 18.
20. Wakil S.M.1, Muiya N.P.1, Tahir A.I.1 et al. A new susceptibility locus for myocardial infarction, hypertension, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia on chromosome 12q24. *Dis Markers*. - 2014. – 2014. – № 29. – P. 14-19. doi: 10.1155/2014/291419. Epub 2014 Jun 26.
21. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления / Е.А. Сечко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 3. – С. 16-22.
22. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением / Т.А. Швангирадзе [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 10. – С. 87-92.
23. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2

типа / Т.А. Швангирадзе [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – № 13 (4). – С. 34-38.
DOI: 10.14341/OMET2016434-38

24. Nishiguchi T., Imanishi T., Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int.* – 2015. – V. 2015. doi:10.1155/2015/682857.P.14

25. Sayed A.S., Xia K., Salma U. et al. Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases. *Heart, Lung and Circulation.* - 2014. – № 23 (6). – P. 503-510.

26. AbdulAzeez S., Al-Nafie A.N., Al-Shehri A. et al. Intronic Polymorphisms in the CDKN2B-AS1 Gene Are Strongly Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease in the Saudi Population. *Int J Mol Sci.* - 2016 Mar 17. – № 17 (3). -P. 395. doi: 10.3390/ijms17030395

27. Noury A.E., Azmy O., Alsharnoubi J.1 et al. Variants of CDKAL1 rs7754840 (G/C) and CDKN2A/2B rs10811661 (C/T) with gestational diabetes: insignificant association. *BMC Res Notes.* - 2018 Mar 15. – № 11 (1). – P. 181. doi: 10.1186/s13104-018-3288-7.

28. Yin D., Naji D.H., Xia Y. et al. Genomic Variant in IL-37 Confers A Significant Risk of Coronary Artery Disease. *Sci Rep.* – 2017 Feb 9. - № 7. - 42175. doi: 10.1038/srep42175.

29. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И.А. Бондарь [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 17–22. DOI: 10.14341/DM2013417-22

30. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2 типа / А.Г. Никитин [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – № 1. – С. 4-11.

31. Ассоциация мутаций ядерного генома с развитием инфаркта миокарда / К.Ю. Митрофанов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 2. – С. 56-60.

32. Keogh J.W., Palmer B.R., Taylor D., Kilding A.E. ACE and UCP2 gene polymorphisms and their association with baseline and exercise-related changes in the functional performance of older adults. *Peer J.* – 2015 May 28. – № 3. – P. 980. doi: 10.7717/peerj.980. eCollection 2015

33. Pierelli G., Stanzione R., Forte M. et al. Uncoupling Protein 2: A Key Player and a Potential Therapeutic Target in Vascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. 2017:7348372. doi: 10.1155/2017/7348372. Epub 2017 Oct 15.

34. Zhao N., Li N., Zhang S. et al. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* - 2017 May 31. – № 8 (31). - P. 51994-52005. doi: 10.18632/oncotarget.18317. eCollection 2017 Aug 1.

35. Mohammadzadeh G., Ghaffari M.A., Heibar H., Bazyar M. Association of two Common Single Nucleotide Polymorphisms (+45T/G and +276G/T) of ADIPOQ Gene with Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Iran Biomed J.* - 2016 Jul. – № 20 (3). - P. 152-60. Epub 2016

Jan 19

36. Mofarrah M.1, Ziaee S., Pilehvar-Soltanahmadi Y. et al. Association of KALRN, ADIPOQ, and FTO gene polymorphism in type 2 diabetic patients with coronary artery disease: possible predisposing markers. *Coron Artery Dis.* – 2016 Sep. – № 27 (6). – P. 490-6. doi:10.1097/MCA.0000000000000386.
37. Beaney K.E., Cooper J.A., McLachlan S. et al. Variant rs10911021 that associates with coronary heart disease in type 2 diabetes, is associated with lower concentrations of circulating HDL cholesterol and large HDL particles but not with amino acids. *Cardiovasc Diabetol.* - 2016 Aug 22. -15 (1). - P. 115. doi: 10.1186/s12933-016-0435-0.
38. Qi L., Qi Q., Prudente S. et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. *JAMA.* – 2013 Aug 28. – № 310 (8). - P. 821-8. doi: 10.1001/jama.2013.276305.
39. Фенотипические и генетические особенности больных сахарным диабетом 2 типа с различным ответом на терапию метформином в Новосибирской области / И.А. Бондарь [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2016. – № 19 (2). – С. 125-131.
40. Káplár M., Sweni S., Kulcsár J. et al. Mannose-Binding Lectin Levels and Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* - 2016. 2016:8132925. doi: 10.1155/2016/8132925. Epub 2015 Nov 10.
41. Zostautiene I., Jorde R., Schirmer H. et al. Genetic Variations in the Vitamin D Receptor Predict Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction in a Community-Based Population: The Tromsø Study. *PLoS One.* - 2015 Dec 23. – № 10 (12). - P. e0145359. doi: 10.1371/journal.pone.0145359. eCollection 2015.
42. Buraczynska M., Zukowski P., Drop B. et al. Effect of G (-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine.* - 2016 Mar. - № 79. - P. 7-11. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.004. Epub 2015 Dec 17.
43. Buraczynska M., Ksiazek K., Zukowski P., Grzebalska A. Interleukin-18 gene polymorphism and risk of CVD in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016 Nov. – № 121. – P. 178-183. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.021. Epub 2016 Sep 30
44. Barchetta I., Capoccia D., Baroni M.G. et al. SUMMER Study in Diabetes Group. The "Sapienza University Mortality and Morbidity Event Rate (SUMMER) study in diabetes": Study protocol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2016 Feb. - № 26 (2). - P.103-8. doi: 10.1016/j.numecd.2015.09.009. Epub 2015 Oct 9.