

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

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

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: valiyta90@mail.ru;

<sup>2</sup>Научно-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 статье изложен анализ научного материала из монографий и периодических изданий о современном состоянии проблемы развития острого коронарного синдрома в совокупности с генетическими факторами. Авторами показан также собственный опыт работы в региональном сосудистом центре города Новосибирска. Показаны актуальность и приоритетность изучения генетических предикторов развития острого коронарного синдрома, разнообразие однонуклеотидных последовательностей и их влияние на развитие инфаркта миокарда, течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обсуждается, что основной задачей генетики является персонифицированный подход, так как генетические маркеры наиболее точно отражают особенности индивидуумов как в отношении острого коронарного синдрома, так и других заболеваний. Таким образом, в статье показывается, что в кардиологической практике необходима система прогноза развития ближних и отдаленных исходов ОКС, которая должна учитывать многофакторность заболевания, неравнозначность влияния различных маркеров и персонифицированный подход. Показано, что необходимо использовать комплексную оценку информативности в Российской популяции генетических маркеров инфаркта миокарда. Поэтому полногеномные ассоциативные исследования - важная и необходимая часть изучения структуры сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром и инфаркт миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), однонуклеотидные последовательности (ОНП), генетические предикторы развития заболевания.

## GENETIC PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

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

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: valiyta90@mail.ru;

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

The article analyzes the scientific material from monographs and periodicals on the current state of the problem of development of acute coronary syndrome in conjunction with genetic factors. The authors also show their experience in the regional vascular center of Novosibirsk. The urgency and priority of studying the genetic predictors of the development of acute coronary syndrome, the diversity of single nucleotide sequences and their influence on the development, course and outcomes of cardiovascular diseases are shown. The review discusses that the main task of genetics is a personified approach, since genetic markers most accurately reflect the characteristics of individuals, both with regard to acute coronary syndrome and other diseases. Thus, the article shows that cardiological practice requires a system for predicting the development of short-term and long-term outcomes of ACS, which should take into account the multifactority of the disease, the unevenness of the influence of different markers, and the personified approach. It is shown that it is necessary to use a comprehensive assessment of informativeness in the Russian population of genetic markers of myocardial infarction. Therefore, full-genomic associative studies are an important and essential part of studying the structure of cardiovascular diseases, such as acute coronary syndrome and myocardial infarction.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), single nucleotide sequences (SNP), genetic predictors of disease development.

В настоящее время острый коронарный синдром, и инфаркт миокарда в частности,

являются основной причиной заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и в развитых странах, хотя в последние годы нельзя не отметить эффективность лечения этих заболеваний [1]. Инфаркт миокарда характеризуется острой окклюзией коронарной артерии и приводит к необратимому повреждению сердечной мышцы. Известно, что все сердечно-сосудистые заболевания имеют многофакторную природу развития, что говорит не только о разных образах жизни, сферах профессиональной деятельности пациентов, но и о взаимодействии генетических факторов и факторов окружающей среды [1-3].

Ученые признают, что в патогенезе, а также в ближайшем и отдаленном прогнозах ОКС, имеют значение многочисленные анамнестические, клинические, биохимические и функциональные факторы. Однако нет единого мнения отечественных и зарубежных экспертов о степени вклада этих факторов в отдаленные исходы.

Человека нельзя назвать идеальным объектом генетического исследования, потому что у него маленькое количество потомков, большой хромосомный ряд, недопустимость экспериментального скрещивания и относительно позднее включение репродуктивной функции. Поэтому с точки зрения медицинской генетики существует несколько методов исследования человека. Это генеалогический (семейный), близнецовый, цитогенетический, биохимический и популяционно-статистический методы.

С помощью близнецовых исследований удалось внести существенный вклад в исследование связи генетических факторов и ОКС помимо того, что проводились различные виды медицинской генетики. Благодаря им также проводились семейные исследования [4].

Наравне с близнецовыми и семейными исследованиями изучались отдельные гены, их значимость, влияние на конкретные заболевания, морфология, структура и связь с различными патологиями.

Цель исследования: провести анализ научных исследований, посвященных генетическим предикторам развития острого коронарного синдрома.

И тем не менее, помимо изучения генов, общепринятой мировой тенденцией стало сегодня изучение однонуклеотидной последовательности (ОНП). Например, был проведен крупный международный метаанализ, в котором приняли участие 56 309 пациентов. В исследование были включены пациенты европейской, азиатской, африканской популяций. Исследовались три гена: PECAM1 (Platelet-endothelial cell adhesion molecule 1), PROCR (рецептор белка C), LMOD1 (Leiomodin 1), у которых выявили 15 новых однонуклеотидных последовательностей, которые оказали значительное влияние на развитие не только сердечно-сосудистых катастроф, но и таких серьезных и неизлечимых заболеваний, как сахарный диабет первого и второго типа (у молодых), остеопороз и острые нарушения мозгового кровообращения [5].

В ряде стран были проведены различные исследования, направленные на выявление ассоциации ОНП rs1799883 у гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2, который находится на хромосоме 4q26) с заболеваниями различных систем, преимущественно сердечно-сосудистой. К примеру, в Индии изучали взаимосвязь полиморфизма гена FABP2 с риском развития гипертонии среди жителей северной части страны. Всего было включено 138 пациентов с гипертонической болезнью и 116 человек по возрастной, половой и этнической принадлежности. На частотах данного генотипа были получены значительные различия, на данный момент ведутся дополнительные исследования с большим размером выборки [6].

Другие ученые изучали риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых. В результате исследования были определены ассоциации гена FABP2 с уровнями липидов и резистентностью к инсулину у 2148 участников. Также был выявлен тот факт, что нет существенной разницы в уровне общего холестерина, низкой или высокой плотности липопротеинов, триглицеридов. Однако генотипы AA / AG (носители аллеля Thr54) FABP2 имели статистически достоверно более низкий уровень липопротеинов высокой плотности и более высокие уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, в сравнении с генотипом GG (гомозигота Ala54). А ограничение потребления насыщенных жиров в диете могло быть особенно важным среди носителей A-аллеля FABP2 [7].

Кроме этого, был изучен ряд генетических полиморфизмов у популяции, живущей на Карибском побережье, в том числе и у гена FABP2 изучали полиморфизм rs1799883. Пятьдесят восемь участников были диабетиками, а 116 имели метаболический синдром: rs1799883 была связана с гипертриглицеридемией ( $P = 0,014$ ) и незначительно – с избыточным весом ( $P = 0,049$ ) и абдоминальным ожирением ( $P = 0,033$ ) [8].

Китайские ученые показали связь полиморфизмов гена PNACTR1 (регулятор 1 актина и фосфатазы, находится на хромосоме бр24.1) с уменьшением риска развития ишемической болезни сердца у мужчин китайского, а именно ханьского населения. Предыдущие исследования показали, что PNACTR1 участвует в развитии сосудистых осложнений и являются ключевыми детерминантами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако китайские ученые провели исследование, чтобы изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) PNACTR1 на риск развития ССЗ среди 376 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а в группу контроля взяли 388 здоровых мужчин из Китая. И было выявлено, что генотип rs9349379 A / G ( $p = 0,041$ ) был связан со снижением риска заболеваний сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,016$ ). Это говорит о том, что полиморфизм гена PNACTR1 связан с уменьшением риска сердечно-сосудистых катастроф у мужчин

китайского ханьского населения [9].

Исследование GRACE ученых Великобритании и Бельгии выявило, что у rs579459 имеется независимая связь с неблагоприятным прогнозом острого коронарного синдрома.

При изучении полиморфизма rs2284659 гена SOD3 (Superoxide dismutase 3, находится на хромосоме 4p15.2) оказалось, что rs2284659 ассоциировался с более благоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Эти результаты показали, что данный ген играет важную роль в защитной функции сосудов [10].

Было проведено исследование гена CPNE3 (Copine III, локализуется на хромосоме 8q21.3), которое показало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдается более низкий уровень экспрессии гена CPNE3, в отличие от больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. Из этого следует, что пациенты с низкой экспрессией CPNE3 чаще страдают от ОИМ, чем пациенты со стабильной ИБС. Низкая экспрессия гена CPNE3 служит потенциальным независимым фактором риска ОИМ [11].

Несомненно, изучалась ассоциация гена CPNE3 с маркерами неблагоприятного исхода ОКС, таких как низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и степень ХСН у больных с ОКС. В результате проведенного исследования было выявлено различное влияние генетических комбинаций, которые были выбраны по результатам крупных разработок специалистов-генетиков. В их исследованиях изучалась ассоциация различных ОНП с течением и прогнозом острого коронарного синдрома. При разделении по половому признаку у пациентов не было доказано ни достоверной взаимосвязи, ни различий этих генетических полиморфизмов и ФВЛЖ. Такая же ситуация сложилась и в общей группе. Не было выявлено достоверно значимых различий при изучении ассоциаций генетических полиморфизмов у больных с разным значением Killip (отдельно у мужчин и женщин). Соответственно, можно говорить о том, что данный результат является весьма хорошим и может служить нишей для более крупной выборки, и при оценке риска развития ХСН и ОКС на больших выборках необходимо опираться на эти однонуклеотидные полиморфизмы. [11].

Марокканские ученые в своем исследовании доказали, что полиморфизм ACE (ангиотензинпревращающего фермента, локализуется на хромосоме 17q23.3) I/D гена может быть связан с возникновением инфаркта миокарда среди пациентов младше 45 лет [12].

Российские исследователи, и в частности исследователи Сибирского федерального округа, изучали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с различными предикторами развития острого коронарного синдрома (ОКС). Так, новосибирские ученые на примере пациентов, поступивших в кардиореанимацию, рассмотрели связь развития острого коронарного синдрома с поражением одного и более сосудов сердца. Всего было проанализировано восемь однонуклеотидных полиморфизмов у больных, имеющих

сердечно-сосудистое событие: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627, rs17465637 гена MIAF3. Генетическое тестирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме онлайн согласно инструкции компании, выпустившей необходимый материал для анализа (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA). Ученые-специалисты доказали ассоциацию трех ОНП с поражением коронарных артерий одного и более сосудов у больных с ОКС у всех отобранных пациентов, а при разделении по полу только для двух ОНП: rs4804611 и rs2549513. Дополнительно только у мужчин была показана ассоциация со степенью поражения сосудов сердечной мышцы. Хочется отметить, что данный анализ в Российской Федерации проводился впервые.

Итак, всего в этом исследовании участвовало около 300 больных, которые доставлялись бригадами скорой медицинской помощи в региональный сосудистый центр, расположенный в городской клинической больнице № 1 Новосибирска. У всех пациентов достоверно был подтвержден диагноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Достоверность диагноза была доказана критериями, которые были выпущены Американской ассоциацией кардиологов и Европейским обществом кардиологов (2000). Процедуру коронароангиографии делали в первые трое суток от развития клиники сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, симптоматика острого коронарного синдрома). Резюмируя данное исследование, можно с уверенностью сказать, что в дальнейшем результаты этих генетических исследований могут быть использованы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только в сибирской популяции, но и в популяции всей Российской Федерации в целом [13].

Изучалась связь rs2820315 С/Т гена LMOD1 с риском возникновения повторного острого коронарного синдрома, но на данный момент его связь с неблагоприятным прогнозом инфаркта миокарда не доказана.

В исследовании китайских ученых у пациентов с элевацией сегмента ST ни в одной из подгрупп лечения (тромболитической терапии и первичной ангиопластики) не было выявлено ассоциации полиморфизма гена активатора ингибитора плазминогена 4G/5G с уменьшением зоны некроза миокарда [14].

У пациентов с подъемом сегмента ST был изучен полиморфизм гена PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1, находится на хромосоме 7q22.1) 4G/5G и была выявлена его ассоциация с синдромом отсутствия реперфузии после тромболиза [14; 15]. В японском исследовании также подтверждается, что аллель А полиморфизма A252G гена LTA (Lymphotoxin-alpha, локализуется на хромосоме 6p21.33) также была связана с повышенным риском повторных фатальных и не фатальных ишемических эпизодов [16]. Другие

российские ученые обнаружили ассоциацию аллеля Т полиморфизма гена С1444Т СРБ с неблагоприятным развитием событий после ОКС [16].

Канадские исследователи не обнаружили связи однонуклеотидного полиморфизма rs867186 гена PROCRC (Protein C receptor) с инфарктом миокарда, хотя его связь с риском тромбоза остается неясной [16].

В исследовании американских ученых изучалась связь полиморфизма rs867186 Ser219Gly гена PROCRC с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пожилых людей: сильная связь полиморфизма PROCRC Ser219Gly (rs867186) с более высокими уровнями рецептора растворимого эндотелиального белка С объясняла 75% фенотипической вариации. Вариант Ser219Gly также ассоциировался с более высоким уровнем циркулирующего белка С-антигена [16].

Пожилые пациенты с низким уровнем ЛПНП – носители аллеля С гена Paraoxonase2 C311S имели повышенный риск повторных ишемических событий через 1 год [17].

Новосибирские ученые рассмотрели связь восьми однонуклеотидных полиморфизмов России с острым коронарным синдромом, и инфарктом миокарда в частности, в группах до 55 лет и старше. В исследование включались пациенты с инфарктом миокарда в количестве 160 человек (113 мужчин и 47 женщин). Эти люди поступали в отделение АиР № 3 городской клинической больницы в течение 2009–2010 гг. Группа контроля была сформирована на основе выборки жителей двух районов Новосибирска (Октябрьского и Кировского), возраст которых подходил под эту группу больных. Группа контроля была взята из крупного мирового проекта НАРИЕЕ, которым занимался ФГБНУ НИИ ТПМ. Данное исследование изучало взаимосвязь различных сердечно-сосудистых заболеваний с такими факторами, как курение, употребление алкоголя, повышенный уровень общего холестерина и глюкозы в венозной крови. Для контроля была использована кровь 420 человек из этого исследования без установленного диагноза инфаркт миокарда и острый коронарный синдром. Исследователей заинтересовали семь однонуклеотидных последовательностей: rs17465637, rs4804611, rs2549513, rs499818, rs619203, rs1333049, rs1376251 – их использовали для выявления взаимосвязей с сердечно-сосудистыми катастрофами. Результаты оказались удивительными: была доказана связь ОНП rs1333049 с развитием инфаркта миокарда независимо от пола и возраста, а в группе старше 55 лет была подтверждена связь rs4804611 с развитием сердечно-сосудистых событий. Несомненно, данный результат необходимо использовать в кардиореанимациях при оценке риска у больных в региональных сосудистых центрах [18].

Генетические исследования сегодня являются чрезвычайно актуальными не только в России, но и во всем мире. Вектор мировой медицины направлен на изучение генетических

ассоциаций с различными заболеваниями, так как, возможно, это будет способствовать предотвращению подавляющего большинства сердечно-сосудистых катастроф. Но в таких исследованиях, к сожалению, есть одна проблема – слишком большая выборка пациентов и, соответственно, контрольных групп для доказательства и выявления различных связей. А также имеет место высокая стоимость подобных анализов.

Заключение: резюмируя литературный обзор по генетическим исследованиям у больных с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, можно понять, что молекулярно-генетических исследований по ближним и отдаленным прогнозам в мире, и особенно в Российской Федерации, чрезвычайно мало. Очевидно, что у нас подобные исследования особо актуальны – это связано с разнообразностью этнических групп, населяющих всю территорию России, разным типом питания, уровнем дохода и образования, доступностью медицинской помощи. На основе таких исследований ученые и врачи смогли бы разработать комплекс лечебных мероприятий и диагностических рекомендаций, помочь большему количеству пациентов, предугадать развитие многих заболеваний, и не только сердечно-сосудистого характера.

### Список литературы

1. Воспалительные реакции у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в сочетании с метаболическим синдромом / Т.А. Малькова [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 2.
2. Значение аллельного полиморфизма генов системы воспаления для прогноза больных инфарктом миокарда / Т.С. Сухина [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 15–21.
3. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения / В.А. Козик [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 1. - URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26112> (дата обращения: 01.08.2018).
4. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. - URL: <http://www.science-education.ru/110-9952> (дата обращения: 01.08.2018).
5. Howson J.M.M. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms / J.M.M. Howson, W. Zhao, D.R. Barnes et al. // Nat Genet. - 2017. - №49 (7). - P. 1113–1119.
6. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population / S. Abbas, S.T. Raza, A. Chandra et al. // Ann. Hum. Biol. - 2015. - 42 (5). - P. 461-469.

7. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene and saturated fat intake in relation to lipid levels and insulin resistance: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / A.M. Chamberlain, P.J. Schreiner, M. Fornage et al. // *Metabolism*. – 2009. – 58 (9). – P. 1222-1228.
8. Gene Polymorphisms of *FABP2*, *ADIPOQ* and *ANP* and Risk of Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome in Afro-Caribbeans / L. Larifla, C. Rambhojan, M.-O. Joannes et al. // *PLoS ONE*. – 11 (9).
9. Qingbin Z., Huiyi Wei, Dandan Liu et al. PHACTR1 and SLC22A3 gene polymorphisms are associated with reduced coronary artery disease risk in the male Chinese Han population // *Oncotarget*. – 2017. – Jan 3. – 8 (1). – P. 658–663.
10. Mohammedi K. 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 / K. Mohammedi, N. Bellili-Muñoz, S.L. Marklund et al. // *Cardiovasc Diabetol*. – 2015. – Jan 15;14. – P. 845.
11. Low CPNE3 expression is associated with risk of acute myocardial infarction: A feasible genetic marker of acute myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease / B. Tan, L. Liu, Y. Yang et al. // *Cardiol J*. – 2018. – Jan 3.
12. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients / W. Hmimech, H.H. Idrissi, B. Diakite et al. // *BMC Res Notes*. – 2017. – Dec 21. – 10 (1). – P. 763.
13. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома / Н.Г. Ложкина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – (10). – P. 19-22. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-19-22.
14. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis / H. Zhang, P. Dong, X. Yang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med*. – 2014. – Oct 15; 7 (10). – P. 3777–3788.
15. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / N. Li, R. Liu, H. Zhai [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Mar 18; 9 (3). – E92272.
16. PROC, PROCr, and PROS1 polymorphisms, plasma anticoagulant phenotypes, and risk of cardiovascular disease and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study / A.P. Reiner, C.L. Carty, N.S. Jenny et al. // *J. Thromb. Haemost*. – 2008. – Oct. – 6 (10). – P. 1625-1632.
17. Paraoxonase2 C311S polymorphism and low levels of HDL contribute to a higher mortality risk after acute myocardial infarction in elderly patients / F. Marchegiani, L. Spazzafumo, M. Provinciali [et al.] // *Mol. Genet. Metab*. – 2009. – Nov; 98 (3). – P. 314–318.

18. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В.Н. Максимов, П.С. Орлов, А.А. Иванова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 10 (150). – С. 33-41.