

## Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования

О.Н. Хрячкова, М.В. Хуторная, А.В. Сеницкая, М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, М.Ю. Сеницкий, В.В. Кашталап

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6

### Резюме

Цель исследования – определить связь полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с развитием инфаркта миокарда. **Материал и методы.** Молекулярно-генетическое исследование, включающее выделение геномной ДНК и типирование однонуклеотидных полиморфных вариантов методом ПЦР-анализа с детекцией в режиме реального времени, проведено 146 пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), и 300 относительно здоровым лицам. Для оценки риска развития ИМ исследованы частоты аллелей и генотипов по 12 однонуклеотидным полиморфным вариантам генов *IGF1R*, *INS*, *LEP*, *LEPR*, *LIPC*, *LPA*, *APOE*, *APOB*. **Результаты.** Установлено, что высокий риск развития ИМ ассоциирован независимо от пола с носительством генотипов, содержащих редкий аллель: Т/Т и G/T rs6725189 гена *APOB* ( $p < 0,0001$ ), G/G и A/G rs1137100 гена *LEPR* ( $p < 0,0001$ ) и Т/Т rs1800588 гена *LIPC* ( $p = 0,0023$ ). У мужчин риск развития ИМ выше в 1,5 раза, чем у женщин, при носительстве гомозиготного генотипа по редкому аллелю полиморфных локусов rs1800588 гена *LIPC* ( $p = 0,0064$ ) и rs6725189 гена *APOB* ( $p < 0,0001$ ). Носительство аллеля А rs689 гена *INS* ( $p = 0,024$ ) и аллеля С rs429358 гена *APOE* ( $p = 0,024$ ) повышает вероятность развития ИМ у мужчин в 2 раза. В свою очередь, генотипы А/Г и G/G полиморфного варианта rs1137101 гена *LEPR* ассоциированы со сниженным риском развития ИМ ( $p = 0,0003$ ). Пациенты с ИМ и носительством гомозиготного генотипа С/С однонуклеотидного полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* характеризуются более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови ( $p = 0,0091$ ), и эта зависимость более выражена у мужчин ( $p = 0,044$ ). У пациентов с ИМ мужского пола и гомозиготных по редкому аллелю А полиморфного варианта rs689 гена *INS* зафиксировано увеличение содержания глюкозы натощак ( $p = 0,01$ ). **Заключение.** Носительство редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах генов метаболизма липидов (rs1137100 *LEPR*, rs6725189 *APOB*, rs1800588 *LIPC* и rs429358 *APOE*) и углеводов (rs689 *INS*) ассоциировано с высоким риском развития ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, генетический маркер риска, полиморфный вариант, метаболизм липидов, метаболизм углеводов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002.

**Автор для переписки.** Кашталап В.В., e-mail: v\_kash@mail.ru

**Для цитирования.** Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Сеницкий М.Ю., Кашталап В.В. Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):253–261. doi: 10.18699/SSMJ20250427

## Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study

O.N. Khryachkova, M.V. Khutornaya, A.V. Sinitskaya, M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, M.Yu. Sinitskiy, V.V. Kashtalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

## Abstract

Aim of the study was to determine the association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of myocardial infarction. **Material and methods.** 146 patients with myocardial infarction and 300 relatively healthy donors were recruited for the molecular genetic study including isolation of genomic DNA and genotyping of single-nucleotide polymorphic variants by real-time PCR. To assess the myocardial infarction risk, the frequencies of alleles and genotypes for 12 single-nucleotide polymorphic variants in the *IGF1R*, *INS*, *LEP*, *LEPR*, *LIPC*, *LPA*, *APOE* and *APOB* genes were studied. **Results.** It was found that the increased myocardial infarction risk is associated with the genotypes T/T and G/T of rs6725189 variant in the *APOB* gene ( $p < 0.0001$ ); G/G and A/G of rs1137100 variant in the *LEPR* gene ( $p < 0.0001$ ) and T/T of rs1800588 variant in the *LIPC* gene ( $p = 0.0023$ ) regardless of gender. In men, the myocardial infarction risk is 1.5-fold higher than in women when carrying a homozygous genotype for a rare allele of the polymorphic loci rs1800588 in the *LIPC* gene ( $p = 0.0064$ ) and rs6725189 in the *APOB* gene ( $p < 0.0001$ ). Carriage of the A allele of rs689 variant in the *INS* gene ( $p = 0.024$ ) and the C allele of rs429358 variant in the *APOE* gene ( $p = 0.024$ ) increases the myocardial infarction risk in men by two times. At the same time, the A/G and G/G genotypes of the rs1137101 polymorphic variant in the *LEPR* gene are associated with a reduced myocardial infarction risk ( $p = 0.0003$ ). Myocardial infarction patients carrying the C/C genotype of rs7412 variant in the *APOE* gene are characterized by higher serum blood level of LDL ( $p = 0.0091$ ), and this tendency is more pronounced in men ( $p = 0.044$ ). In male patients with myocardial infarction carrying the homozygous for the rare allele A of the polymorphic variant rs689 in the *INS* gene, higher fasting glucose levels were recorded ( $p = 0.01$ ). **Conclusions.** Carriage of rare alleles in individual polymorphic sites of the genes of lipid (rs1137100 *LEPR*, rs6725189 *APOB*, rs1800588 *LIPC* and rs429358 *APOE*) and carbohydrate metabolism (rs689 *INS*) is associated with an increased risk of myocardial infarction.

**Key words:** myocardial infarction, genetic risk marker, polymorphic variant, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

**Correspondence author.** Kashtalap V.V., e-mail: v\_kash@mail.ru

**Citation.** Khryachkova O.N., Khutoraya M.V., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):253–261. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250427

## Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает занимать значимое место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смерти в развитых странах мира [1, 2]. В этой связи несомненный научный интерес представляют поиск и идентификация наследственных факторов риска его развития, что в перспективе позволит оптимизировать и персонализировать программы первичной профилактики ИМ у пациентов с наличием таких генетических детерминант. Выявление генов, в значительной степени связанных с атерогенезом (гены метаболизма липидов и углеводов), является одним из основных направлений изучения патогенеза ИМ [3]. Ранее нами изучены эффекты генов *LEP* и *LEPR* в отношении связи с риском развития коронарного атеротромбоза и с концентрацией лептина и его рецептора в сыворотке

крови у пациентов с ИМ [4], а также роль некоторых генетических маркеров систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в отношении риска развития ИМ [5]. В настоящем исследовании нами выбраны 12 полиморфных вариантов 8 генов регуляции метаболизма липидов и углеводов для определения их вклада в развитие ИМ.

Цель исследования – определить связь полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с развитием ИМ.

## Материал и методы

Работа проведена в рамках регистрового исследования, выполненного на базе инфарктного отделения Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша, и одобрена локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сер-

дечно-сосудистых заболеваний (протокол № 63 от 05.03.2013). В исследование включено 146 пациентов, из них 108 (74 %) мужчин и 38 (26 %) женщин, с верифицированным диагнозом острый ИМ. Всем больным экстренно выполнена диагностическая коронарография с последующей успешной чрескожной реваскуляризацией инфаркт-связанной коронарной артерии. Возраст пациентов составил 57 [51; 64] лет. Женщины были старше мужчин и имели значительно более высокую частоту артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стенокардии и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2 типа, ожирение), а также более высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Анамнестические и клинические данные пациентов с ИМ представлены в табл. 1. В качестве группы сравнения для генетического анализа выступали участники эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ – 300 условно здоровых жителей Кемеровской области – Кузбасса в отношении сердечно-сосудистой системы в возрасте 53 [21; 80] года, из них 110 мужчин и 190 женщин. Все

обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и использовании их генетического материала.

ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови пациентов выделяли фенол-хлороформной экстракцией. Измерение концентрации и оценка степени чистоты ДНК проверялись на спектрофотометре сверхмалого объема NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Средняя концентрация ДНК составила 100 нг/мкл, соотношение значений поглощения при длине волн  $A_{260}/A_{280}$  нм – 1,8. Для генотипирования отобрано 12 полиморфных вариантов 8 генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов (табл. 2). Амплификация исследуемых полиморфных вариантов проводилась по протоколу производителя зондов TaqMan (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе ViiA™ 7 (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ выполнен с использованием электронного ресурса SNPStats (<https://>

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ

**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients with myocardial infarction

Показатель	Общая выборка (n = 146)	Мужчины (n = 108)	Женщины (n = 38)	p
Возраст, лет	57 [51; 64]	55 [50; 62]	65 [57; 70]	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27 [25; 31]	27 [25; 30]	29 [26; 32]	0,0829
Артериальная гипертензия, n (%)	117 (80,1)	81 (75)	36 (94,7)	0,0085
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	20 (13,7)	99 (8,3)	11 (28,9)	<0,0001
Стенокардия, n (%)	46 (31,5)	27 (25)	19 (50)	0,0080
Фракция выброса левого желудочка, %	50 [48; 56]	50 [48; 55]	52 [46; 58]	0,5435
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	5 (3,4)	3 (2,8)	2 (5,3)	0,6052
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (21,2)	17 (15,7)	14 (36,8)	0,0122
Ожирение, n (%):	45 (30,8)	27 (25)	18 (47,4)	0,0181
1-я степень	34 (23,3)	20 (18,5)	14 (36,8)	0,0380
2-я степень	7 (4,8)	5 (4,6)	2 (5,3)	0,9999
3-я степень	4 (2,7)	2 (1,9)	2 (5,3)	0,2779
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,3]	5,3 [4,6; 6,1]	5,8 [4,6; 6,5]	0,2421
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,72 [1,20; 2,41]	1,82 [1,18; 2,50]	1,56 [1,31; 2,07]	0,3944
Содержание ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,49; 4,06]	3,02 [2,28; 3,93]	3,77 [2,83; 4,27]	0,0054
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,88; 1,33]	1,08 [0,87; 1,23]	1,15 [0,90; 1,51]	0,1424
Содержание глюкозы, ммоль/л	7,3 [5,9; 9,2]	6,9 [5,8; 8,4]	8,4 [6,1; 12,0]	0,0023

**Примечание.** ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

**Таблица 2.** Характеристика изучаемых полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов

**Table 2.** Characteristics of the studied polymorphic variants of candidate genes of lipid and carbohydrate metabolism

Ген	Белок	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Место локализации	Аминокислотная замена
<i>IGF1R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа	rs2229765	G→A	Экзон	Glu1043Asp
<i>INS</i>	Инсулин	rs689	A→T	Интрон	–
<i>LEP</i>	Лептин	rs7799039	G→A	NA	–
<i>LEPR</i>	Рецептор лептина	rs1137101	A→G	Экзон	Gln223Arg
		rs1137100	A→G	Экзон	Lys109Arg
<i>LIPC</i>	Печеночная триацилглицеринлипаза	rs1800588	C→T	Интрон	–
<i>LPA</i>	Аполипопротеин А	rs10455872	A→G	Интрон	–
<i>APOE</i>	Аполипопротеин Е	rs429358	T→C	Экзон	Cys130Arg
		rs769452	T→C	Экзон	Leu46Pro
		rs7412	C→T	Экзон	Arg176Cys
<i>APOB</i>	Аполипопротеин В	rs1042031	C→T	Экзон	Glu4181Ter
		rs6725189	G→T	NA	–

www.snpstats.net) и программного обеспечения GraphPad Prism 8.0. Соответствие наблюдаемых генотипических частот равновесию Харди – Вайнберга (HWE) проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Нормальность распределения количественных данных оценивали с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, статистическую значимость различий двух и трех независимых групп – с помощью U-критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса с поправкой на множественные сравнения соответственно. Количественные величины представлены медианой, первым и третьим квартилем (Me [Q1; Q3]), категориальные показатели – в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Попарное сравнение категориальных показателей и частот генотипов между группами сравнения проводили с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность или точного теста Фишера, когда значения были  $\leq 5$ . Для оценки риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) для ОШ по трем моделям наследования (доминантной, рецессивной, овердоминантной). На основании наименьшего значения информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC) выбирали наиболее вероятную модель наследования. Все различия в исследовании признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение частот генотипов по 12 изучаемым полиморфным вариантам соответствовало

теоретически ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) в обеих группах. Сравнительный анализ частот генотипов между пациентами с ИМ и здоровыми лицами показал статистически значимые ассоциации по четырем полиморфным локусам генов метаболизма липидов (табл. 3). Определено, что гомозиготный генотип Т/Т полиморфного варианта rs1800588 гена печеночной триацилглицеринлипазы (*LIPC*) статистически значимо коррелирует с повышенным риском развития ИМ по рецессивной модели наследования (ОШ = 3,06, 95 % ДИ 1,49–6,29;  $p = 0,0023$ ), а наличие редкого аллеля Т варианта rs6725189 гена аполипопротеина В (*APOB*) повышает вероятность развития ИМ более чем в 5 раз, как при носительстве гомозиготного (ОШ = 9,62, 95 % ДИ 4,98–18,59;  $p < 0,0001$  по рецессивной модели наследования), так и гетерозиготного генотипа (ОШ = 5,27, 95 % ДИ 3,43–8,11;  $p < 0,0001$  по овердоминантной модели наследования). Также риск развития ИМ увеличивается в 4–7 раз при носительстве патологического аллеля А варианта rs1137100 гена рецептора лептина (*LEPR*) как по доминантной (наличие генотипов А/Г-Г/Г: ОШ = 3,79, 95 % ДИ 2,39–6,01;  $p < 0,0001$ ), так и по рецессивной модели наследования (наличие генотипов Г/Г: ОШ = 7,39, 95 % ДИ 4,05–13,50;  $p < 0,0001$ ) независимо от возраста и пола. В свою очередь генотипы А/Г и Г/Г полиморфного варианта rs1137101 гена *LEPR* ассоциированы со сниженным риском развития ИМ по доминантной модели наследования (ОШ = 0,46, 95 % ДИ 0,31–0,70;  $p = 0,0003$ ). По остальным исследуе-

**Таблица 3.** Связь полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов с риском развития ИМ  
**Table 3.** Association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of developing myocardial infarction

Ген	Полиморфизм	Модель наследования, ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> ; AIC			HWE, <i>p</i>
		Доминантная	Рецессивная	Овердоминантная	
<i>IGF1R</i>	rs2229765	0,84 (0,55–1,28); 0,42; 566,6	0,74 (0,44–1,26); 0,27; 566	1,02 (0,69–1,52); 0,92; 567,2	0,7
<i>INS</i>	rs689	1,20 (0,80–1,78); 0,38; 566,4	0,97 (0,45–2,12); 0,95; 567,2	1,22 (0,81–1,3); 0,34; 566,3	0,53
<i>LEP</i>	rs7799039	0,85 (0,56–1,30); 0,46; 566,7	1,07 (0,67–1,71); 0,77; 567,1	0,83 (0,55–1,23); 0,35; 566,3	0,09
<i>LIPC</i>	rs1800588	1,19 (0,80–1,77); 0,4; 567,3	<b>3,06 (1,49–6,29);</b> 0,0023; 558,7	0,84 (0,55–1,27); 0,4; 567,3	0,32
<i>LEPR</i>	rs1137101	0,46 (0,31–0,70); 0,0003; 558	0,42 (0,24–0,75); 0,0018; 557,5	0,81 (0,54–1,20); 0,29; 566,1	0,5
	rs1137100	<b>3,79 (2,39–6,01);</b> < 0,0001; 531	<b>7,39 (4,05–13,50);</b> < 0,0001; 518,7	1,17 (0,78–1,73); 0,45; 566,6	0,84
<i>LPA</i>	rs10455872	1,22 (0,61–2,43); 0,58; 567,7			1
<i>APOE</i>	rs429358	1,54 (0,98–2,44); 0,065; 562,4	3,54 (0,83–15,00); 0,08; 562,7	1,38 (0,86–2,21); 0,19; 564	0,52
	rs7412	0,82 (0,47–1,44); 0,48; 565,3	0,00 (0,00–NA); 0,37; 565	0,84 (0,48–1,48); 0,54; 565,4	0,5
	rs769452	0,00 (0,00–NA); 0,12; 565,6			1
<i>APOB</i>	rs1042031	0,74 (0,47–1,17); 0,19; 564,1	1,04 (0,35–3,09); 0,95; 565,8	0,72 (0,45–1,16); 0,17; 563,8	0,15
	rs6725189	NA (0,00–NA); < 0,0001 511	<b>9,62 (4,98–18,59);</b> < 0,0001; 510,2	<b>5,27 (3,43–8,11);</b> < 0,0001; 503,4	0,35

**Примечание.** AIC – критерий для выбора наиболее вероятной модели наследования; NA – нет данных; полужирный шрифт – рисковый эффект; курсив – протективный эффект.

мым полиморфным локусам не обнаружено статистически значимых различий между выборкой больных ИМ и контрольной группой.

После стратификации выборки по полу установлено, что у мужчин повышается вероятность развития ИМ в 2 раза при носительстве рисковых генотипов по полиморфным вариантам локусов rs429358 гена *APOE* (T/C-C/C) и rs689 гена *INS* (A/T-A/A); в подгруппе женщин данных ассоциаций не выявлено (табл. 4). Также подтверждена статистически значимая ассоциация с развитием ИМ в отношении полиморфных вариантов rs1137100 (рисковый эффект) и rs1137101 (протективный эффект) гена *LEPR*, rs6725189 (рисковый эффект) гена *APOB* и rs1800588 (риско-

вый эффект) гена *LIPC* независимо от половой принадлежности. При этом у мужчин риск развития ИМ в 1,5 раза выше, чем у женщин, при носительстве редкого гомозиготного генотипа по полиморфным локусам rs1800588 гена *LIPC* и rs6725189 гена *APOB*.

При анализе связи показателей липидограммы у пациентов с ИМ с генетическими маркерами выявлены ассоциации с уровнем ЛПНП и ЛПВП: пациенты с ИМ и носительством гомозиготного генотипа C/C однонуклеотидного полиморфизма rs7412 гена *APOE* характеризуются более выраженным повышением концентрации ЛПНП, чем лица с гетерозиготным генотипом (табл. 5). Данная ассоциация также сохраняется у пациентов мужского

**Таблица 4.** Связь полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов с риском развития ИМ в зависимости от пола

**Table 4.** Association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of developing myocardial infarction depending on gender

Пол	Генотип	Группа сравнения, n (%)	Пациенты с ИМ, n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
s689 <i>INS</i> (A>T)					
Мужчины	T/T	68 (62,4)	51 (47,2)	1,85 (1,08–3,18)	0,024
	A/T-A/A	41 (37,6)	57 (52,8)		
rs1800588 <i>LIPC</i> (C>T)					
Мужчины	T/T	2 (1,8)	11 (10,2)	6,12 (1,32–28,32)	0,0064
	C/C-C/T	108 (98,2)	97 (89,8)		
Женщины	T/T	12 (6,3)	8 (21)	3,96 (1,49–10,48)	0,0086
	C/C-C/T	178 (93,7)	30 (79)		
rs1137101 <i>LEPR</i> (A>G)					
Мужчины	G/G	30 (27,5)	12 (11,1)	0,33 (0,16–0,68)	0,0019
	A/A-A/G	79 (72,5)	96 (88,9)		
Женщины	A/A	51 (26,8)	23 (60,5)	0,24 (0,12–0,49)	0,0001
	A/G-G/G	139 (73,2)	15 (39,5)		
rs1137100 <i>LEPR</i> (A>G)					
Мужчины	G/G	8 (7,3)	35 (32,4)	6,05 (2,65–13,81)	<0,0001
	A/A-A/G	101 (92,7)	73 (67,6)		
Женщины	G/G	9 (4,7)	10 (26,3)	7,18 (2,68–19,23)	0,0001
	A/A-A/G	181 (95,3)	28 (73,7)		
rs429358 <i>APOE</i> (T>C)					
Мужчины	T/T	93 (84,5)	77 (72)	2,13 (1,09–4,15)	0,024
	T/C-C/C	17 (15,4)	30 (28)		
rs6725189 <i>APOB</i> (G>T)					
Мужчины	G/T	31 (28,2)	78 (72,2)	6,63 (3,67–11,97)	<0,0001
	G/G-T/T	79 (71,8)	30 (27,8)		
Женщины	G/T	60 (31,6)	23 (62,2)	3,56 (1,71–7,40)	0,0005
	G/G-T/T	130 (68,4)	14 (37,8)		

пола ( $p = 0,044$ ), однако у женщин она не достигает статистической значимости. Более высокий уровень ЛПВП отмечен у пациентов с носительством генотипа A/A варианта rs1137100 гена *LEPR*. Ассоциаций генотипов с содержанием общего холестерина и триглицеридов не установлено.

При разделении пациентов в зависимости от уровня биохимических показателей показана только одна ассоциация генетического полиморфизма с содержанием глюкозы натощак при поступлении: более высокий уровень выявлен у гомозигот по редкому аллелю А полиморфно-

**Таблица 5.** Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с содержанием ЛПНП и ЛПВП (ммоль/л) у пациентов с ИМ

**Table 5.** Associations of polymorphic variants of the studied genes with low and high lipoprotein content (mmol/l) in patients with myocardial infarction

Группа	Ген, полиморфизм	Признак	Генотип			p
			A/A	A/G	G/G	
Общая	<i>LEPR</i> rs1137100	Содержание ЛПВП	1,15 [0,99; 1,52]	0,99 [0,86; 1,20]	1,10 [0,83; 1,44]	0,026
	<i>APOE</i> rs7412	Содержание ЛПНП	3,35 [2,74; 4,17]	2,52 [1,11; 3,43]	–	0,0091
Мужчины	<i>APOE</i> rs7412	Содержание ЛПНП	3,08 [2,40; 3,95]	2,43 [0,95; 3,71]	–	0,044

го варианта rs689 гена *INS* (ОШ = 2,88, 95 % ДИ 1,24–6,70;  $p = 0,01$ ). Других связей не установлено.

## Обсуждение

Поиск и выявление генетических предикторов риска развития ИМ не теряет своей актуальности для фундаментальной и клинической науки. Так, В.А. Козик и соавт. выявили протективную роль генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* для лиц мужского пола в контексте развития острого коронарного синдрома на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции [6] и отсутствие связи носительства варианта нуклеотидной последовательности rs12329760 гена трансмембранной сериновой протеазы-2 *TMPPSS2* с риском развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [7].

Ранее М. Таһа et al. обратили внимание на диагностическую ценность ряда полиморфизмов генов *MTHFR*, *ACE*, *APOB* и *APOE* для прогнозирования риска ИМ [8]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные. Так, выявлено, что развитие ИМ ассоциировано с носительством гомозиготного генотипа по редкому аллелю Т и при носительстве гетерозиготного генотипа полиморфного локуса rs6725189 гена *APOB*, что подтверждает участие наследственных (первичных) дислипидемий в прогрессировании коронарного атеросклероза и развитии атеротромбоза (ИМ) [9].

Согласно результатам нашего исследования, генотипы G/G и A/G варианта rs1137100 гена *LEPR* ассоциированы с повышением риска развития ИМ (в 4–7 раз) независимо от гендерно-возрастных характеристик пациентов. Это согласуется с данными М. Roszkowska-Gancarz et al. [10], которые полагают, что молекулярно-генетический «лептиновый путь» может играть значимую роль в регуляции продолжительности жизни, возможно, путем модулирования риска развития ИМ и сахарного диабета 2 типа. Для полиморфного варианта rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR* нами выявлен протективный эффект в отношении развития ИМ при носительстве аллеля G.

Носительство гомозиготного генотипа, содержащего редкий аллель Т полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC*, статистически значимо ассоциировано с предрасположенностью к развитию ИМ. Однако в отношении этого генетического маркера в литературе имеются противоречивые данные – некоторые исследователи подтверждают связь носительства полиморфизма гена *LIPC* с риском ИМ [11, 12], другие ее не находят [13]. В нашей работе также впервые установлено, что у мужчин, в отличие от женщин, риск развития ИМ увеличивается при носительстве рискованных ге-

типов для полиморфных локусов rs689 гена *INS* (A/A и A/T) и rs429358 гена *APOE* (C/C и T/C).

С учетом проведенного анализа в работе выявлены эффекты изучаемых генетических маркеров в отношении показателей липидограммы и гликемии. Установлено, что пациенты с ИМ, гомозиготные по доминантному аллелю для полиморфного варианта rs7412 гена *APOE*, характеризуются более высоким уровнем ЛПНП в сыворотке крови, а мужчины, гомозиготные по редкому аллелю для полиморфного варианта rs689 гена *INS*, – глюкозы натощак.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают необходимость дальнейшего поиска, идентификации и валидации на более обширной популяции выявленных генетических маркеров наследственного риска развития ИМ у пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания для оптимизации подходов к первичной профилактике [14, 15]. Проведенное исследование подтверждает наличие ряда гендерных различий в отношении риска развития атеросклероза и атеротромбоза коронарных артерий, а также идентифицирует возможные патогенетические механизмы и биохимические пути таких различий.

## Заключение

Проанализированные нами 12 полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов позволили выявить комплекс генов-кандидатов, достоверно ассоциированных с риском развития ИМ. Носительство рисков генотипов полиморфных локусов rs6725189 гена *APOB* (T/T и G/T), rs1137100 *LEPR* (G/G и A/G) и rs1800588 *LIPC* (T/T) могут определять индивидуальный уровень предрасположенности к заболеванию независимо от пола. Также определены маркеры риска развития ИМ, ассоциированные только с мужским полом – полиморфные варианты rs689 гена метаболизма углеводов *INS* (носительство генотипов A/A или A/T) и rs429358 гена метаболизма липидов *APOE* (носительство генотипов C/C или T/C).

## Список литературы / References

- Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):4–11. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-08
- Sedykh D.Yu., German A.I., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Three year prognosis

of patients with myocardial infarction depending on the body weight index: data of the Kemerovo acute coronary syndrome registry. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):4–11 [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-08

2. Zuin M., Rigatelli G., Temporelli P., di Fusco S.A., Colivicchi F., Pasquetto G., Bilato C. Trends in acute myocardial infarction mortality in the European Union, 2012–2020. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023;30(16):1758–1771. doi: 10.1093/eurjpc/zwad214

3. Wang Y., Xian H. Identifying genes related to acute myocardial infarction based on network control capability. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1238. doi: 10.3390/genes13071238

4. Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю., Кашталап В.В. Полиморфные варианты генов *LEP* и *LEPR* у пациентов с инфарктом миокарда: связь с уровнем лептина и его растворимым рецептором в сыворотке крови. *PMЖ. Мед. обоз.* 2024;8(1):4–8. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1

Khryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Polymorphic variants of *LEP* and *LEPR* genes in patients with myocardial infarction: association with serum leptin and its soluble receptor levels. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2024;8(1):4–8 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1

5. Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В., Поддубняк А.О., Понасенко А.В., Кашталап В.В. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). *PMЖ. Мед. обоз.* 2023;7(1):5–12. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Poddubnyak A.O., Ponasenko A.V., Kashtalap V.V. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2023;7(1):5–12 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

6. Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Минних С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Рос. кардиол. ж.* 2024;29(10):7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953

Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Minnikh S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*.

2024;29(10):7–12 [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953

7. Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Максимова С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2024;20(1):35–41. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Maksimova S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection. *Атеросклероз = Atherosclerosis*. 2024;20(1):35–41 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

8. Taha M., Ibrahim M.M.M., Sedrak H. Association of epistatic effects of *MTHFR*, *ACE*, *APOB*, and *APOE* gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and unstable angina in Egyptian patients. *Gene*. 2024;895:147976. doi: 10.1016/j.gene.2023.147976

9. Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H. LDLR, ApoB and ApoE genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease. *Gene*. 2016;590(2):263–269. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.032

10. Roszkowska-Gancarz M., Kurylowicz A., Polosak J., Mossakowska M., Franek E., Puzianowska-Kuźnicka M. Functional polymorphisms of the leptin and leptin receptor genes are associated with longevity and with the risk of myocardial infarction and of type 2 diabetes mellitus. *Endokrynol. Pol.* 2014;65(1):11–16. doi: 10.5603/EP.2014.0002

11. Baroni M.G., Berni A., Romeo S., Arca M., Tesorio T., Sorropago G., Di Mario U., Galton D.J. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (*LPL*) and hepatic lipase (*LIPC*) genes and coronary artery disease (CAD): variation in *LIPC* gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Med. Genet.* 2003;4:8. doi: 10.1186/1471-2350-4-8

12. Hindorff L.A., Lemaitre R.N., Smith N.L., Bis J.C., Marcianti K.D., Rice K.M., Lumley T., Enquobahrie D.A., Li G., Heckbert S.R., Psaty B.M. Common genetic variation in six lipid-related and statin-related genes, statin use and risk of incident nonfatal myocardial infarction and stroke. *Pharmacogenet. Genomics*. 2008;18(8):677–682. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283033528

13. Ahmad T., Chasman D.I., Buring J.E., Lee I.M., Ridker P.M., Everett B.M. Physical activity modifies the effect of *LPL*, *LIPC*, and *CETP* polymorphisms on HDL-C levels and the risk of myocardial infarction in women of European ancestry. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011;4(1):74–80. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957290

14. Song X., Zheng Y., Xue W., Li L., Shen Z., Ding X., Zhai Y., Zhao J. Identification of risk genes related to myocardial infarction and the construc-

tion of early SVM diagnostic model. *Int. J. Cardiol.* 2021;328:182–190. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.007

15. Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз.* 2023;19(2):131–139. doi: 10.52727/2078-256X 2023-19-2-131

Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system. *Ateroskleroz = Atherosclerоз.* 2023;19(2):131–139 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X 2023-19-2-131

#### **Информация об авторах:**

**Хрячкова Оксана Николаевна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana\_hryachkova@mail.ru

**Хуторная Мария Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha\_hut@mail.ru

**Синицкая Анна Викторовна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepov1991@gmail.com

**Асанов Максим Айдарович**, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com

**Поддубняк Алена Олеговна**, ORCID: e-mail: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com

**Синицкий Максим Юрьевич**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

**Кашталап Василий Васильевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v\_kash@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Oksana N. Khryachkova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana\_hryachkova@mail.ru

**Mariya V. Khutornaya**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha\_hut@mail.ru

**Anna V. Sinitskaya**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepov1991@gmail.com

**Maksim A. Asanov**, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com

**Alena O. Poddubnyak**, ORCID: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com

**Maksim Yu. Sinitskiy**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

**Vasilii V. Kashtalap**, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v\_kash@mail.ru

*Поступила в редакцию 23.02.2025*

*Принята к публикации 05.07.2025*

*Received 23.02.2025*

*Accepted 05.07.2025*