



Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Хуторная М. В.¹, Синицкая А. В.¹, Хрячкова О. Н.¹, Поддубняк А. О.¹, Асанов М. А.¹, Клюева А. А.¹, Синицкий М. Ю.¹, Понасенко А. В.², Барбараши О. Л.¹

Цель. Провести оценку вовлеченности однонуклеотидных полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса в развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 560 человек, из которых 260 пациентов с установленным диагнозом стабильная ИБС и 300 условно-здоровых доноров. Выделение ДНК осуществляли из периферической крови по стандартному протоколу. Генотипирование 42 полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Сывороточные уровни исследуемых белков определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами.

Результаты. Развитие ИБС ассоциировано с полиморфными вариантами rs3093077 гена *CRP*, rs1799983 гена *NOS3* и rs5370 гена *EDN*, rs1205 гена *CRP* и rs1137100 гена *LEPR*, rs16944 гена *IL1B*. Установлено, что 2 гаплотипа rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A ($p=0,04$) и rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A ($p=0,032$) обладают выраженной взаимосвязью с предрасположенностью к развитию ИБС. Выявлено, что носители аллеля А варианта rs3093077 гена *CRP* характеризовались более высокими значениями концентрации С-реактивного белка в сыворотке.

Заключение. Таким образом, проведённое исследование демонстрирует значительный вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077), эндотелиальной дисфункции (*EDN* rs5370 и *NOS3* rs1799983) и липидного обмена (*LEPR* rs1137100) в формирование предрасположенности к развитию ИБС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, полиморфные варианты, ген, воспаление, липидный обмен, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБУЗ Московский научно-практический центр наркологии города Москвы, Москва, Россия.

Хуторная М. В. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Синицкая А. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Хрячкова О. Н. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Поддубняк А. О. — лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7388-356X, Асанов М. А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0747-2495, Клюева А. А. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0009-0008-8957-5041, Синицкий М. Ю. — зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Понасенко А. В. — зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Барбараши О. Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): seroav1991@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок, IL1b — интерлейкин-1b, eNOS — эндотелиальная синтаза азота, NO — оксид азота.

Рукопись получена 25.04.2025

Рецензия получена 17.06.2025

Принята к публикации 09.07.2025



Для цитирования: Хуторная М. В., Синицкая А. В., Хрячкова О. Н., Поддубняк А. О., Асанов М. А., Клюева А. А., Синицкий М. Ю., Понасенко А. В., Барбараши О. Л. Полиморфизм генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6366. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6366. EDN: HQIUPJ

Polymorphisms of genes related to inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in patients with coronary artery disease

Khutornaya M. V.¹, Sinitskaya A. V.¹, Khryachkova O. N.¹, Poddubnyak A. O.¹, Asanov M. A.¹, Klyueva A. A.¹, Sinitsky M. Yu.¹, Ponasenko A. V.², Barbarash O. L.¹

Aim. To evaluate the involvement of single-nucleotide polymorphisms of genes related to the inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in the development of coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 560 patients, including 260 with a confirmed diagnosis of stable CAD and 300 healthy donors. DNA was isolated from peripheral blood according to a standard protocol. Genotyping of 42 polymorphic variants was performed using real-time polymerase chain reaction. Serum levels of the studied proteins were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits.

Results. The development of CAD is associated with *CRP* rs3093077, *NOS3* rs1799983, *EDN* rs5370, *CRP* rs1205, *LEPR* rs1137100, and *IL1B* rs16944 polymorphic variants. Two haplotypes, rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A ($p=0,04$) and rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A ($p=0,032$), were found to be significantly associated

with a predisposition to CAD. Carriers of the A allele of *CRP* rs3093077 variant were characterized by higher serum C-reactive protein concentrations.

Conclusion. Thus, this study demonstrates a significant contribution of polymorphic variants of inflammatory response (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205, and *CRP* rs3093077), endothelial dysfunction (*EDN* rs5370 and *NOS3* rs1799983), and lipid metabolism (*LEPR* rs1137100) genes to CAD predisposition.

Keywords: stable coronary artery disease, polymorphic variants, gene, inflammation, lipid metabolism, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Moscow, Russia.

Khutornaya M.V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Sinitskaya A.V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Khryachkova O.N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Poddubnyak A.O. ORCID: 0000-0001-7388-356X, Asanov M.A. ORCID: 0000-0002-0747-2495, Klyueva A.A. ORCID: 0009-0008-8957-5041, Sinitsky M.Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Ponasenko A.V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: ceroav1991@gmail.com

Received: 25.04.2025 Revision Received: 17.06.2025 Accepted: 09.07.2025

For citation: Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Khryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Asanov M.A., Klyueva A.A., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V., Barbarash O.L. Polymorphisms of genes related to inflammatory response, endothelial dysfunction, lipid metabolism, and oxidative stress in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6366. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6366. EDN: HQIUPJ

Ключевые моменты

- Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциирован с полиморфными вариантами генов rs3093077 *CRP*, rs1799983 *NOS3*, rs5370 *EDN*, rs1137100 *LEPR*, rs16944 *IL1B*.
- Выявлено два гаплотипа, которые обладают выраженной взаимосвязью с предрасположенностью к развитию ИБС.
- Полиморфизм rs3093077 гена *CRP* ассоциирован с более высокими значениями концентрации С-реактивного белка в сыворотке пациентов с ИБС.

Key messages

- The risk of coronary artery disease (CAD) is associated with *CRP* rs3093077, *NOS3* rs1799983, *EDN* rs5370, *LEPR* rs1137100, and *IL1B* rs16944 polymorphic variants.
- Two haplotypes have been identified that are significantly associated with a predisposition to CAD.
- The *CRP* rs3093077 polymorphism is associated with higher serum C-reactive protein levels in patients with CAD.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся многофакторным заболеванием со значительным вкладом генетической составляющей — одна из ведущих патологий сердечно-сосудистого континуума во всем мире [1]. Известно, что основной патогенетической причиной развития ИБС является атеросклероз, характеризующийся хроническим воспалением, а также накоплением липидов в сосудистой стенке [2]. Наряду с традиционными факторами риска, такими как курение, диабет, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия, установлено, что вклад наследуемости в развитие ИБС составляет от 40 до 60% [3, 4]. На сегодняшний день, благодаря проведенным полигеномным ассоциативным исследованиям (Genome-Wide Association Studies — GWAS) продемонстрировано, что с ИБС связано ~396 одноклонеогенотипных полиморфизмов. Среди ключевых генов можно отметить такие как *APOA5*, *PCSK9*, *GUCY1A1*, *NOS3*, *ANGPTL4*, *LDL-R*, *APOC3*, *LPL* и *LPA*, участвующие в регуляции уровня липидов, воспаления, сосудистого гомеостаза и артериального давления [5].

Повышенный уровень холестерина в крови, в частности, липопротеинов низкой плотности, является одним из ключевых факторов риска ИБС. Практически 20% полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития данной патологии, расположены вблизи последовательностей генов, участвующих в регуляции липидного обмена [5]. В последнее десятилетие отдельное внимание уделяется также роли иммунитета и воспаления в патогенезе ИБС, что стало особенно актуальным после проведения исследова-

ния CANTOS, которое продемонстрировало эффективность противовоспалительной терапии канакинумабом при лечении патологий сердечно-сосудистой системы [6]. В ряде исследований также установлены ассоциативные связи генов *IL1*, *IL6* и *IL17* с повышенным риском развития ИБС [7, 8].

Известно, что развитию атеросклероза и его осложнений предшествует эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся дисбалансом в продукции молекул монооксида азота (NO), которые вырабатываются эндотелием сосудов, результатом чего является нарушение вазодилататорной реакции и приобретение эндотелием протромботического и провоспалительного фенотипа [9]. Таким образом, современные исследования сосредоточены на поиске новых маркеров и разработке терапевтических подходов, которые будут направлены на профилактику эндотелиальной дисфункции, что позволит снизить риск развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, в т.ч. ИБС. Целью исследования явилась оценка вовлеченности одноклонеогенотипных полиморфных вариантов генов воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, липидного обмена и окислительного стресса в развитие ИБС.

Материал и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включено 260 пациентов с установленным диагнозом стабильная ИБС (209 мужчин и 51 женщина) и 300 условно-здоровых доноров (110 мужчин и 190 женщин). Диагноз ИБС установлен в соответствии с национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и ле-

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные группы наблюдения

| Характеристики | Общая выборка (n=260) | |
|---|-----------------------|-------------|
| Мужчины, n (%) | 209 (80,4) | |
| Возраст, лет, Me (Q1;Q3) | 59 (54;65) | |
| Оперированные в возрасте старше 60 лет, n (%) | 119 (45,8) | |
| Оперированные в возрасте ≤60 лет, n (%) | 141 (54,2) | |
| Безболевая ишемия миокарда, n (%) | 22 (8,46) | |
| Стенокардия, n (%) | ФК I | 2 (0,77) |
| | ФК II | 105 (40,38) |
| | ФК III | 123 (47,31) |
| | ФК IV | 8 (3,08) |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | ФК I | 48 |
| | ФК II | 200 |
| | ФК III | 12 |
| Длительность ишемической болезни сердца, Me (Q1;Q3) | 3 (1;8) | |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 183 (70,38) | |
| Изолированное поражение коронарных артерий, n (%) | 89 (34,23) | |
| Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%) | 103 (39,62) | |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%) | 177 (68,08) | |
| Хроническая ишемия головного мозга, n (%) | 149 (57,31) | |
| ОНМК/транзиторная ишемическая атака по ишемическому типу, n (%) | 20 (7,69) | |
| Стенозы брахиоцефальных артерий 50% и более, n (%) | 67 (25,77) | |
| АГ, n (%) | 248 (95,38) | |
| Длительность АГ, Me (Q1;Q3) | 10 (4;20) | |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 26 (10,00) | |
| Желудочковая экстрасистолия, n (%) | 50 (19,23) | |
| Сахарный диабет 2, n (%) | 39 (15,0) | |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%) | 37 (14,23) | |
| Дислипидемия, n (%) | 137 (52,69) | |
| Индекс атерогенности, Me (Q1;Q3) | 4,09 (2,78;5,31) | |
| EuroScore, баллы | 2 (1;3) | |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс.

чению стабильной стенокардии, а также подтвержден клиническими, анамнестическими и инструментальными методами (коронарография, стеноз коронарных артерий >50%) исследования. В группу контроля включались участники без какой-либо сердечно-сосудистой патологии. Медиана возраста условно здоровых доноров составила 53 (21;80) года. Полная клиническая характеристика исследуемых пациентов с ИБС представлена в таблице 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (г. Кемерово) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Материалом для исследования послужила периферическая кровь, собранная из локтевой вены в пробирки, содержащие К3ЭДТА (для молекулярно-генетического анализа) и активатор свертывания (для иммуноферментного анализа).

Сывороточные уровни интерлейкина-1b (IL1b) (кат. номер BMS224-3, Thermo Scientific), CRP (кат. номер BMS288INST, Thermo Scientific), эндоте-

лиальной синтазы азота (eNOS) (кат. номер DY950-05, RnD Systems), Endothelin-1 (кат. номер DET100, RnD Systems) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами в соответствии с протоколами производителей. Детекцию результатов проводили на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США).

Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Качество и количество полученных образцов оценивали на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Для исследования отобрано 42 полиморфных варианта 24 генов кандидатов, представленных в таблице 2. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan на приборе ViiA 7 (Applied Biosystems, США).

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывали с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные пред-

Таблица 2

Полиморфные варианты исследуемых генов

| Ген | Полиморфизм | Белок |
|----------------------------------|-------------|--|
| Воспалительный ответ | | |
| <i>IL1b</i> | rs1143634 | Interleukin-1 beta |
| | rs16944 | |
| <i>IL6</i> | rs1554606 | Interleukin-6 |
| | rs1800796 | |
| | rs2069827 | |
| <i>IL6R</i> | rs2228145 | Interleukin-6 receptor subunit alpha |
| | rs2229238 | |
| <i>IL8</i> | rs4073 | Interleukin-8 |
| | rs2227306 | |
| <i>IL10</i> | rs1800871 | Interleukin-10 |
| | rs1800872 | |
| | rs1800896 | |
| <i>IL12B</i> | rs3212227 | Interleukin-12 subunit beta |
| <i>IL12RB1</i> | rs375947 | Interleukin-12 receptor subunit beta-1 |
| <i>TNF</i> | rs1799964 | Tumor necrosis factor |
| | rs361525 | |
| | rs1800629 | |
| <i>CRP</i> | rs1205 | C-reactive protein |
| | rs1130864 | |
| | rs3093077 | |
| Эндотелиальная дисфункция | | |
| <i>SELE</i> | rs5361 | E-selectin |
| | rs1805193 | |
| <i>SELP</i> | rs6136 | P-selectin |
| <i>SELPLG</i> | rs2228315 | P-selectin glycoprotein ligand 1 |
| <i>EDN1</i> | rs3087459 | Endothelin-1 |
| | rs5370 | |
| <i>NOS3</i> | rs2070744 | Nitric oxide synthase 3 |
| | rs1799983 | |
| Липидный обмен | | |
| <i>APOE</i> | rs429358 | Apolipoprotein E |
| | rs769452 | |
| | rs7412 | |
| <i>APOB</i> | rs1042031 | Apolipoprotein B-100 |
| | rs6725189 | |
| <i>LPA</i> | rs10455872 | Apolipoprotein(a) |
| <i>LIPC</i> | rs1800588 | Hepatic triacylglycerol lipase |
| <i>INS</i> | rs689 | Insulin |
| <i>IGF1R</i> | rs2229765 | Insulin-like growth factor 1 receptor |
| <i>LEP</i> | rs7799039 | Leptin |
| <i>LEPR</i> | rs1137101 | Leptin receptor |
| | rs1137100 | |
| Окислительный стресс | | |
| <i>CAT</i> | rs1001179 | Catalase |
| <i>SOD2</i> | rs4880 | Superoxide dismutase |

ставляли в виде медианы (Ме) и квартилей (Q1; Q3). Для сравнения значений признака в двух или более группах использовали критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса, соответственно. Статистический анализ результатов генотипирования осуществлял-

ся посредством онлайн-программы SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Анализ межгеновых взаимодействий проводили в программе MDR v.3.0.2. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 3

Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС

| Локус | Модели | ОШ (95% ДИ) | p |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------|---------|
| <i>IL1B</i> rs16944 | Доминантная (G/G vs A/G-A/A) | 1,62 (1,14-2,30) | 0,0072 |
| | Рецессивная (G/G-A/G vs A/A) | 1,27 (0,77-2,09) | 0,35 |
| | Аддитивная (A/G vs A/A vs G/G) | 1,37 (1,06-1,78) | 0,015 |
| <i>CRP</i> rs1205 | Доминантная (C/C vs C/T-T/T) | 1,16 (0,82-1,65) | 0,39 |
| | Рецессивная (C/C-C/T vs T/T) | 1,64 (1,01-2,65) | 0,043 |
| | Аддитивная (C/T vs C/C vs T/T) | 1,23 (0,96-1,58) | 0,096 |
| <i>CRP</i> rs3093077 | Доминантная (C/C vs A/C-A/A) | 8,04 (5,29-12,23) | <0,0001 |
| | Рецессивная (C/C-A/C vs A/A) | 17,02 (2,22-130,32) | <0,0001 |
| | Аддитивная (A/C vs C/C vs A/A) | 7,20 (4,79-10,81) | <0,0001 |
| <i>EDN</i> rs5370 | Доминантная (G/G vs G/T-T/T) | 1,94 (1,36-2,77) | 0,0003 |
| | Рецессивная (G/G-G/T vs T/T) | 0,98 (0,43-2,22) | 0,0001 |
| | Аддитивная (G/T vs G/G vs T/T) | 1,58 (1,17-2,13) | 0,0025 |
| <i>NOS3</i> rs1799983 | Доминантная (G/G vs T/G-T/T) | 2,23 (1,59-3,13) | <0,0001 |
| | Рецессивная (G/G-T/G vs T/T) | 3,18 (1,83-5,53) | <0,0001 |
| | Аддитивная (T/G vs G/G vs T/T) | 1,99 (1,54-2,56) | <0,0001 |
| <i>LEPR</i> rs1137100 | Доминантная (A/A vs A/G-G/G) | 0,97 (0,69-1,35) | 0,83 |
| | Рецессивная (A/A-A/G vs G/G) | 1,94 (1,03-3,65) | 0,037 |
| | Аддитивная (A/G vs A/A vs G/G) | 1,10 (0,85-1,43) | 0,47 |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 4

Анализ ассоциаций гаплотипов с риском развития ИБС

| | <i>IL1B</i> rs16944 | <i>CRP</i> rs1205 | <i>CRP</i> rs3093077 | <i>EDN</i> rs5370 | <i>NOS3</i> rs1799983 | <i>LEPR</i> rs1137100 | ОШ (95% ДИ) | p |
|---|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------|
| 1 | A | T | C | G | G | A | 2,84 (1,05-7,67) | 0,04 |
| 2 | A | T | C | G | T | A | 4,61 (1,14-18,62) | 0,032 |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Результаты

Для всех полиморфных вариантов генов, включённых в исследование, распределение частот генотипов не имело отклонений от равновесия Харди-Вайнберга. Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов с предрасположенностью к развитию ИБС получены только для шести аллельных вариантов, представленных в таблице 3. Установлено, что носительство редкого аллеля как в гомозиготном, так и в гетерозиготном варианте генотипа по полиморфным вариантам rs3093077-А гена *CRP*, rs1799983-Т гена *NOS3* и rs5370-Т гена *EDN* ассоциировано с развитием ИБС. Также определено, что гомозиготные генотипы Т/T rs1205 гена *CRP* (p=0,043) и G/G rs1137100 гена *LEPR* (p=0,037) статистически значимо ассоциированы с развитием ИБС по рецессивной модели наследования, а генотипы A/G и A/A rs16944 гена *IL1B* по доминантной модели наследования.

При анализе гаплотипов исследуемых генов установлено, что 2 гаплотипа rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983G-rs1137100A (p=0,04) и rs16944A-rs1205T-rs3093077C-rs5370G-rs1799983T-rs1137100A

(p=0,032) показали выраженную взаимосвязь с предрасположенностью к развитию ИБС (табл. 4).

С использованием программы MDR 3.0.2 установлено 3 наиболее значимые модели межгенных взаимодействий (одна двухлокусная, одна четырехлокусная и одна шестилокусная) (табл. 5). На рисунке 1 представлен график межгенных взаимодействий, визуализирующий их характер. Показано, что наибольший вклад в развитие ИБС вносят полиморфные варианты rs3093077 гена *CRP* (14,94%) и rs1799983 гена *NOS3* (4,05%). Для следующих пар полиморфных вариантов генов характерен выраженный антагонистический эффект (линии синего цвета): rs1799983 (*NOS3*) — rs16944 (*IL1B*) (-2,35% энтропии); rs1799983 (*NOS3*) — rs3093077 (*CRP*) (-1,52% энтропии); rs1799983 (*NOS3*) — rs5370 (*EDN*) (-2,35% энтропии); rs5370 (*EDN*) — rs16944 (*IL1B*) (-1,50% энтропии); rs5370 (*EDN*) — rs3093077 (*CRP*) (-2,45% энтропии). Для полиморфизмов rs1205 гена *CRP* и rs1137100 гена *LEPR* (0,74% энтропии) показан умеренно выраженный синергический эффект (линии оранжевого цвета).

Следующим этапом исследования стало изучение взаимосвязи сывороточных уровней белков IL1b, CRP,

Таблица 5

Модели межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов исследуемых генов

| Модель | Bal. Acc. Tr. | Bal. Acc. Test. | Se. | Sp. | Cons. | Pre. |
|--|---------------|-----------------|------|------|-------|------|
| <i>CRP</i> rs3093077 – <i>NOS3</i> rs1799983 | 0,73 | 0,73 | 0,65 | 0,82 | 10/10 | 0,76 |
| <i>IL1B</i> rs16944 – <i>CRP</i> rs3093077 – <i>EDN</i> rs5370 – <i>NOS3</i> rs1799983 | 0,76 | 0,73 | 0,70 | 0,81 | 10/10 | 0,76 |
| <i>IL1B</i> rs16944 – <i>CRP</i> rs1205 – <i>CRP</i> rs3093077 – <i>EDN</i> rs5370 – <i>NOS3</i> rs1799983 – <i>LEPR</i> rs1137100 | 0,84 | 0,69 | 0,82 | 0,85 | 10/10 | 0,83 |

Сокращения: Cons. — повторяемость результата, Pre. — точность модели, Se. — чувствительность, Sp. — специфичность, Bal. Acc. Test. — тестируемая сбалансированная точность, Bal. Acc. Tr. — тренировочная сбалансированная точность.

Таблица 6

Сывороточные уровни исследуемых белков в зависимости от генотипов

| Белок | Полиморфный вариант/генотипы | | | p |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| <i>IL1B</i> rs16944 | | | | |
| <i>IL1b</i> , пг/мл | G/G | A/G | A/A | 0,927 |
| | 2,03 (1,96-2,24) | 2,07 (1,95-2,26) | 2,00 (1,88-2,23) | |
| <i>CRP</i> rs1205 | | | | |
| <i>CRP</i> , пг/мл | C/C | C/T | T/T | 0,946 |
| | 13,40 (5,20-19,90) | 8,84 (5,76-23,40) | 9,47 (4,00-37,05) | |
| <i>CRP</i> rs3093077 | | | | |
| <i>CRP</i> , пг/мл | C/C | A/C | A/A | 0,015 |
| | 7,10 (3,48-15,38) | 17,70 (9,47-29,10) | 11,65 (2,69-15,95) | |
| <i>NOS3</i> rs1799983 | | | | |
| eNOS, пг/мл | T/T | T/G | G/G | 0,435 |
| | 123,50 (70,49-179,40) | 107,70 (60,53-144,60) | 103,90 (53,74-150,80) | |
| Эндотелин-1, пг/мл | G/G | G/T | T/T | 0,288 |
| | 1,63 (1,34-2,21) | 1,62 (1,32-2,07) | 1,27 (1,16-1,77) | |

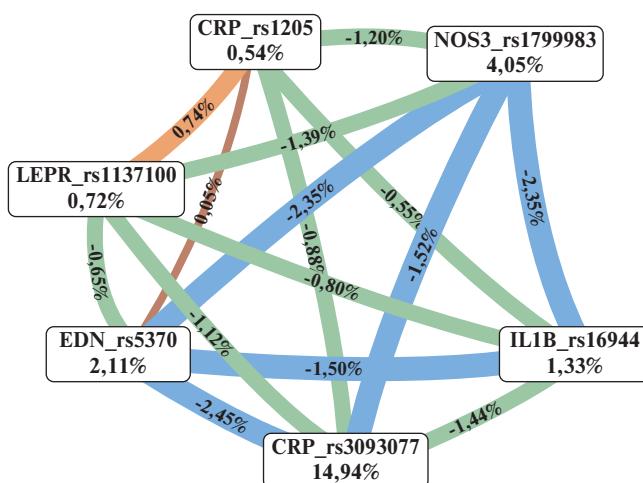


Рис. 1. Граф межгеновых взаимодействий полиморфных вариантов генов *IL1B*, *CRP*, *EDN*, *NOS3* и *LEPR*.

Примечание: характер взаимодействия при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, оранжевый — умеренный синергизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

eNOS и эндотелина-1 с полиморфными вариантами генов *IL1B*, *CRP*, *EDN* и *NOS3*. Сравнительный анализ позволил установить единственную ассоциа-

цию для полиморфного варианта rs3093077 гена *CRP*. Выявлено, что носители аллеля А варианта rs3093077 гена *CRP* характеризовались более высокими значениями концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке (табл. 6).

Обсуждение

Риск развития ИБС зависит от комплекса взаимовлияющих традиционных факторов риска и генетической составляющей. Проведенные на сегодняшний день генетические исследования демонстрируют вовлеченность в патогенез ИБС генов, регулирующих липидный и углеводные обмены, функцию эндотелия (поддержание сосудистого гомеостаза), участвующих в поддержании системы коагуляции и иммунной системы [10]. Воспаление играет важную роль на каждом этапе прогрессирования ИБС, начиная от эндотелиальной дисфункции и заканчивая развитием острых коронарных событий, и является одним из ключевых факторов патогенеза данного заболевания [11]. Согласно литературе, показана взаимосвязь сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов, а также ассоциации некоторых одноклеточных полиморфных вариантов генов, ответственных за воспалительный ответ, с риском развития ИБС, однако имеющиеся данные носят противоречивый ха-

рактер [12]. В нашем исследовании выявлено три полиморфных варианта, увеличивающих риск развития ИБС в среднем в два раза: *IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077. *IL1b* — провоспалительный цитокин, регулирующий множество физиологических сигналов, которые являются ключевыми составляющими воспалительных реакций [13]. Продемонстрировано, что *IL1b* занимает одно из ключевых мест в атерогенезе и прогрессировании ИБС [14]. Ген *IL1B*, кодирующий белок *IL1b*, располагается в регионе 2q14.1. Наиболее изучаемыми полиморфными вариантами данного региона являются варианты rs16944 и rs1143634, влияющие на экспрессию мРНК и белка [15]. В нашем исследовании проанализированы оба аллельных варианта, однако только для полиморфизма rs16944 получены статистически значимые ассоциации с риском ИБС. Данные литературы демонстрируют наличие ассоциаций варианта rs16944 с такими заболеваниями, как рак легких, ревматоидный артрит, инфаркт миокарда и ИБС [16]. Кроме провоспалительных цитокинов, также отмечена роль острофазного СРБ, вырабатываемого гепатоцитами и эндотелиальными клетками под воздействием интерлейкина-6, *IL1b* и фактора некроза опухоли, в патогенезе сердечно-сосудистых катастроф, в т.ч. и ИБС [17]. В исследованиях отмечается, что повышение уровня СРБ в сыворотке крови может быть ассоциировано с определенной комбинацией генотипов полиморфных вариантов гена *CRP* [18]. Стоит отметить, что в нашем исследовании уровни сывороточного СРБ были связаны с генотипами полиморфного варианта rs3093077 гена *CRP*, однако для полиморфизма rs1205 этого же гена подобной закономерности получено не было.

Нарушение баланса между выделяемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, в первую очередь за счет нарушения метаболизма NO и снижения его биодоступности, может быть причиной дисфункции эндотелия [19]. Установлено, что аллельные варианты гена, кодирующего eNOS, ассоциированы с развитием ИБС и ее клиническими проявлениями, однако данные исследователей противоречивы [20]. Так, для полиморфных вариантов rs1799983 и rs2070744 гена *NOS3* не установлено ассоциаций со стабильной стенокардией, а также с острым коронарным синдромом [21, 22]. Полиморфный вариант rs1799983 гена *NOS3* располагается в 7 экзононе и приводит к замене в 894 позиции гуанина на тимин. Исследования демонстрируют, что наличие аллеля Т связано со снижением уровня экспрессии гена *NOS3*, что, в свою очередь, приводит к снижению его вазопротекторного действия и повреждению эндотелия [20]. Нами также выявлен рисковый эффект аллеля Т в отношении развития ИБС, однако не было установлено ассоциаций между сывороточными уровнями eNOS и носительством рисковых генотипов полиморфизма rs1799983 гена *NOS3*.

В противоположность NO, эндотелин-1 является одним из важнейших вазоконстрикторов. Его функция также заключается в поддержании сосудистого гомеостаза, а повышенная экспрессия данного белка может быть ассоциирована с нарушением гомеостатического баланса, что впоследствии способно приводить к неблагоприятным патологическим событиям [23]. Литературные данные демонстрируют, что полиморфные варианты гена *EDN*, кодирующего эндотелин-1, ассоциированы с развитием ИБС в различных популяциях [24-26]. Нами выявлен аллель Т, рисковый эффект которого реализован через гомозиготный генотип Т/Т, увеличивающий риск развития ИБС в 2 раза.

Помимо воспаления и эндотелиальной дисфункции, еще одним не менее важным звеном патогенеза ИБС является нарушение липидного обмена, характеризующееся отложением холестерина и атерогенных липопротеинов в сосудистой стенке [27]. Исследования последних лет показали, что уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности на прямую коррелируют с тяжестью ИБС [28]. В нашем исследовании мы провели сравнительной анализ четырех генов, вовлеченных в липидный обмен (*APOE*, *APOB*, *LPA* и *LIPC*), а также генов, которые также могут быть связаны с метаболизмом липидов (*INS*, *LEP* и *LEPR*), и выявили только одну ассоциацию с риском развития ИБС для полиморфного варианта rs1137100 гена *LEPR*, кодирующего рецептор лептина. Лептин — плейотропный гормон, секретируемый адипоцитами и участвующий во многих биологических процессах, таких как воспаление, иммунный ответ, ангиогенез, поддержание сосудистого гомеостаза [29]. Увеличение уровня лептина в сыворотке крови (гиперлептинемия) ассоциировано с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, гипертонией и ИБС [29, 30]. Реализация биологического эффекта лептина происходит при связывании последнего с его специфическими рецепторами, которые распространены в центральной нервной системе и периферических органах и тканях [31]. Ген *LEPR* располагается в регионе 1p31.3 и состоит из 20 экзонов и 19 инtronов [32]. Полиморфизм rs1137100 гена *LEPR* способен влиять на функциональную активность рецептора лептина, изменяя его связывающую способность и передачу сигнала.

Ограничения исследования. Несмотря на проведение исследования в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, в проведенном исследовании имеется ряд ограничений: одноцентровость и ограниченность выборки, отсутствие средних популяционных значений для сывороточного содержания исследуемых маркеров, отсутствие на данном этапе исследования данных обследования лиц из группы контроля.

Заключение

Таким образом, проведённое исследование демонстрирует значительный вклад полиморфных вариантов генов воспалительного ответа (*IL1B* rs16944, *CRP* rs1205 и *CRP* rs3093077), эндотелиальной дисфункции (*EDN* rs5370 и *NOS3* rs1799983) и липидного обмена

(*LEPR* rs1137100) в формирование предрасположенности к развитию ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Song Y, Li S, He C. PPARY Gene polymorphisms, metabolic disorders, and coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:808929. doi:10.3389/fcm.2022.808929.
2. Sakkas TR, Mokry M, Civelek M, et al. Sex differences in the genetic and molecular mechanisms of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2023;384:117279. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117279.
3. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, et al. Integrated Polygenic Tool Substantially Enhances Coronary Artery Disease Prediction. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(4):e000085. doi:10.1161/CIRCPGENOM.120.003304.
4. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):443-53. doi:10.1056/NEJMoa072366.
5. Wang H, Liu Z, Shao J, et al. Pathogenesis of premature coronary artery disease: Focus on risk factors and genetic variants. *Genes & Diseases*. 2020;9(2):370-80. doi:10.1016/j.gendis.2020.11.003.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
7. Ghaznavi H, Soltanpour MS. Association study between rs2275913 genetic polymorphism and serum levels of IL-17A with risk of coronary artery disease. *Molecular biology research communications*. 2020;9(1):35-40. doi:10.22099/mbr.2020.35442.1463.
8. Yao H, Pang Y, Chen Y, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphism and severity of coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023;16:3599-608. doi:10.2147/DMSO.S427873.
9. Medina-Leyte DJ, Zepeda-Garcia O, Dominguez-Perez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3850. doi:10.3390/ijms22083850.
10. Malinowski D, Bochniak O, Luterek-Puszyńska K, et al. Genetic Risk Factors Related to Coronary Artery Disease and Role of Transforming Growth Factor Beta 1 Polymorphisms. *Genes*. 2023;14(7):1425. doi:10.3390/genes14071425.
11. Rafaqt S, Azam A, Hafeez R, et al. Role of interleukins in the pathogenesis of coronary heart disease: A literature review. *World J Cardiol*. 2025;17(3):103947. doi:10.4330/wjc.v17.i3.103947.
12. Grira N, Lahidheb D, Lamine O, et al. The Association of IL-6, TNF α and CRP Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in a Tunisian Population: A Case-Control study. *Biochem Genet*. 2021;59(3):751-66. doi:10.1007/s10528-021-10035-0.
13. Fang Y, Xie H, Lin Z. Association between IL-1P +3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk. A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(20):11645. doi:10.1097/MD.00000000000011645.
14. Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007. EDN: LCCDHZ.
15. Yang B, Zhao H, Bin X, et al. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age *in vivo* and *vitro*. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(11):13806-13. doi:10.1161/01.atv.0000150039.60906.02.
16. Mooney RE, Linden GJ, Winning L, et al. Association of *TGF β 1* rs1800469 and *BCMO1* rs6564851 with coronary heart disease and *IL1B* rs16944 with all-cause mortality in men from the Northern Ireland PRIME study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273333. doi:10.1371/journal.pone.0273333.
17. Luo S, Zhang J, Li B, et al. Predictive value of baseline C-reactive protein level in patients with stable coronary artery disease: a meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(35):e30285. doi:10.1097/MD.0000000000003033.
18. Amezcu-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine. *Biomedicines*. 2023;11(9):2444. doi:10.3390/biomedicines11092444.
19. Bogdanov LA, Koshelev VA, Mukhamadiyarov RA, et al. Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S):191-207. (In Russ.) Богданов Л. А., Кошев В. А., Мухамадиляров Р. А. и др. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотеля. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S):191-207. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207.
20. Severino P, D'Amato A, Prosperi S, et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8(9):116. doi:10.3390/jcd8090116.
21. Pawlik A, Błaszczyk H, Rać M, et al. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *J Vasc Res*. 2020;57(3):136-42. doi:10.1159/000506160.
22. Vargas-Alarcon G, Vallejo M, Posadas-Romero C, et al. The -974C>A (rs3087459) gene polymorphism in the endothelin gene (EDN1) is associated with risk of developing acute coronary syndrome in Mexican patients. *Gene*. 2014;542(2):258-62. doi:10.1016/j.gene.2013.09.003.
23. Gupta A. An Overview of Gene Variants of Endothelin-1: A Critical Regulator of Endothelial Dysfunction. In: Abukabda A, Fonner C, eds. *Endothelial Dysfunction — A Novel Paradigm*. 2023. ISBN: 978-1-80356-627-6.
24. Iwanicki T, Iwanicka J, Jarosz A, et al. Association between rs5370 and rs9349379 polymorphisms and coronary artery disease in Polish population. *Pomeranian Journal of Life Sciences*. 2022;68(4):67-72. doi:10.21164/pomjifsci.846.
25. Nawaz SK, Yousaf M, Rani A, et al. Endothelin 1 gene variant rs5370 and risk of coronary artery disease in the local population of Pakistan, a case-control study. *Pure and Applied Biology (PAB)*. 2021;10(4):1427-35. doi:10.19045/bspab.2021.100148.
26. Tu G, Fang Z, Zhao Y, et al. Association of +138I/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population. *Med Sci Monit*. 2020;26:e921542. doi:10.12659/MSM.921542.
27. Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):259. doi:10.3390/biomedicines10020259.
28. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):45. doi:10.1186/s12933-020-01015-6.
29. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
30. Chen MC, Wang JH, Lee CJ, et al. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2018;14:1855-62. doi:10.2147/TCRM.S172231.
31. Gorbatovskaya EE, Belik EV, Dyleva YuA, et al. LEPR isoform expression changes in local fat depots in coronary atherosclerosis and acquired heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5826. (In Russ.) Горбатовская Е. Е., Белик Е. В., Дылева Ю. А. и др. Изменение экспрессии изоформ LEPR в локальных жировых депо при коронарном атеросклерозе и приобретенных пороках сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5826. doi:10.15829/1560-4071-2024-5826. EDN: RUVAOW.
32. Veerabathiran R, P A, Bk I, et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus—a meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2023;55(2):2302520. doi:10.1080/07853890.2024.2302520.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, 650002, Россия; ГБУЗ Московский научно-практический центр наркологии города Москвы, ул. Чистова, д. 3, корп. 1, Москва, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician L. S. Barbarash boulevard, building 6, Kemerovo, 650002, Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Narcology, Chistova St., 3, building 1, Moscow, Russia.