

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.2.1928>

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Т.С. Королева¹, А.Г. Булгак², И.Б. Моссэ³, Н.Г. Седляр³, О.В. Зотова¹

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь¹

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Государственной научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»³

koroleva.tosya@mail.ru

УДК 616.127-005.8:575.174.015.3

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм, лабораторные исследования, функциональные показатели миокарда, ассоциация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Т.С. Королева, А.Г. Булгак, И.Б. Моссэ, Н.Г. Седляр, О.В. Зотова. Ассоциация полиморфизма генов системы гемостаза с клинико-лабораторными показателями у пациентов с инфарктом миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 2, С. 1928–1936.

Оценена взаимосвязь полиморфных вариантов генов *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*, *F13*, *PAI-1* и *GP6* с данными клинико-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов с инфарктом миокарда из Республики Беларусь. Показано, что для пациентов с инфарктом миокарда имеются статистически значимые ассоциации между полиморфными вариантами генов *F11* (rs2289252 и rs2036914),

F13 (rs5985), *F5* (rs6025), *PAI-1* (rs1799889), *FGG* (rs2066865) и рядом лабораторных значений и функциональных показателей миокарда. Совокупный анализ как генетической компоненты (полиморфизм ДНК), так и результатов динамичного наблюдения пациента в стационаре, способен корректно оценить риски возникновения и нежелательного прогрессирования заболеваний, включая инфаркт миокарда.

ASSOCIATION OF THE HEMOSTASIS GENE POLYMORPHISMS WITH CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

T.S. Koroleva¹, A.G. Bulgak², I.B. Mosse³, N.G. Sedlyar³, O.V. Zotova¹

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus¹

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus²

The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus³

Key words: myocardial infarction, polymorphism, laboratory tests, myocardial function indicators, association.

FOR REFERENCES. T.S. Koroleva, A.G. Bulgak, I.B. Mosse, N.G. Sedlyar, O.V. Zotova. Association of the hemostasis gene polymorphisms with clinical and laboratory findings in patients with myocardial infarction. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 2, pp. 1928–1936.

The article presents the analysis of the association between polymorphic variants of the *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*, *F13*, *PAI-1*, and *GP6* genes and clinical, instrumental, and laboratory data in patients with myocardial infarction from the Republic of Belarus. It has been demonstrated that in patients with myocardial infarction, there exist statistically significant correlations between polymorphic variants of the genes *F11* (rs2289252 and rs2036914), *F13* (rs5985), *F5* (rs6025),

PAI-1 (rs1799889), *FGG* (rs2066865), and a variety of laboratory values and functional indicators of the myocardium. A comprehensive analysis of the genetic component (DNA polymorphism) and the outcomes of dynamic follow-up of the patient in hospital enable clinicians to accurately assess potential hazards of the occurrence and unfavorable progression of a number of diseases including myocardial infarction.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является острой формой ишемической болезни сердца (ИБС), которая является следствием резкого нарушения коронарного кровотока с образованием очага некроза. Для ИМ характерна определенная клиническая картина с электрокардиографическими изменениями и динамикой кардиоспецифических маркеров.

Основная причина ИМ, которая определяется более чем у 90% лиц – атеросклероз коронарных артерий. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий с дестабилизацией атеросклеротической бляшки создает условия для развития тромба.

По отчетным данным за 2022 г. о деятельности организаций здравоохранения системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь общая заболеваемость инфарктом миокарда составила 171,5 человек на 100 тыс. взрослого населения, а количество впервые заболевших составило 11396 человек [1]. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия существенные успехи в области эндovasкулярного лечения больных ИМ [34], уровень заболеваемости и смертности от ИМ остается достаточно высоким.

В результате ранее проведенных исследований было показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются многопричинными (мультифакторными), а количество вовлеченных в генез заболевания локусов достигает нескольких десятков. Генез сердечно-сосудистых заболеваний весьма сложен, он зависит как от результата эпистатических взаимодействий генов, так и от влияния факторов внешней среды. Генетических предикторов повышенного риска развития ИМ на уровне GWAS (Genome-Wide Association Study) выявлено более 400 [2–4]. В целом, исследователи независимо друг от друга указывают на то, что многофакторные прогностические модели, которые включают в себя панель генетических факторов, предсказывают риск ИМ лучше, чем любая моногенная модель.

Многочисленные прогностические модели призваны оценить риск развития ИМ, в то же время, в случае уже состоявшегося ИМ, актуальной задачей является оценка связи риск-ассоциированных генотипов и аллелей с показателями клинико-лабораторных исследований пациентов. Данный анализ позволит оценить, насколько при наличии того или иного генотипа отличаются значения клинико-лабораторных показателей, имеющих важное клиническое значение для оценки динамики заболевания и степени поражения сердца.

Таким образом, цель настоящего исследования – оценить взаимосвязь полиморфных вариантов генов *FGA*, *FGG*, *F2*, *F5*, *F11*,

F13, *PAI-1* и *GP6* с данными клинико-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов с инфарктом миокарда из Республики Беларусь.

Материалы и методы

В группу пациентов с ИМ были включены 166 мужчин, средний возраст которых составил $56,3 \pm 11,0$ лет; у 30,7% (51/166) их них было выявлено ожирение, у 33,7% (56/166) – избыточный вес, у 15,1% (15/166) – сахарный диабет 2 типа (СД2), у 88,0% (146/166) – артериальная гипертензия.

Всем пациентам проводился забор венозной крови из кубитальной вены для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований. Все пациенты оформляли анкету участника и подписывали информированное согласие. Соблюдены все необходимые этические нормы, для проведения исследований получено одобрение от биоэтического комитета Института генетики и цитологии НАН Беларуси, а также этического комитета РНПЦ «Кардиология».

Клинико-инструментальные и лабораторные исследования

Перечень оцениваемых лабораторных показателей включал: общий анализ крови – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитарная формула; биохимический анализ крови – мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий белок, билирубин, глюкоза, С-реактивный белок, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности; показатели коагуляционного гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО), антитромбин III, Д-димеры, фибриноген.

Для оценки внутрисердечной гемодинамики и структурно-функциональных показателей миокарда пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование в соответствии со стандартным протоколом, рассчитывались показатели: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в М-режиме и В-режиме, индекс массы миокарда ЛЖ, индекс локальной сократимости ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ и др. С целью верификации диагноза и определения вида нарушения ритма, пациентам проводилось холтеровское мониторирование. С целью оценки состояния коронарного русла пациентам выполнялась коронароангиография.

Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ

Из образцов крови для проведения молекулярно-генетических исследований выделялась ДНК. Выделение осуществляли с использованием наборов «Арт ДНК MiniSpin Гем» (ООО «АртБиоТех», Беларусь). Для качественной и количественной оценки препаратов выделенной ДНК использовали набор «dsDNA BR Assay kit» (Thermo Fisher, США) для флуориметра Qubit (Invitrogen, США).

Проведенный аналитический обзор литературы помог сформировать перечень генов-кандидатов систем коагуляции крови, ассоциированных с повышенным риском развития ССЗ – *FGA* (fibrinogen alpha chain, NCBI Gene ID – 2243), *F2* (coagulation factor II, thrombin, NCBI Gene ID – 2147), *F5* (coagulation factor V, NCBI Gene ID – 2153), *F11* (coagulation factor XI, NCBI Gene ID – 2160), *F13* (coagulation factor XIII A chain, NCBI Gene ID – 2162), *FGG* (fibrinogen gamma chain, NCBI Gene ID – 2266), *GP6* (glycoprotein VI platelet, NCBI Gene ID – 51206) и *PAI-1* (serpin family E member 1, NCBI Gene ID – 5054).

Для идентификации полиморфных вариантов генов использовались различные молекулярно-генетические подходы, методология которых представлена в [5, 6]. Генотипирование по полиморфизмам 4G/5G (rs1799889) гена *PAI-1*, g.20210G>A (rs1799963) гена *F2* и c.1691G>A (rs6025) гена *F5* осуществляли с использованием ПЦР в реальном времени; для исследования полиморфизмов g.10034C>T (rs2066865) гена *FGG*, g.25264C>T (rs2289252) и g.10364T>C (rs2036914) гена *F11*, g.55536595G>A (rs1613662) гена *GP6* и p.Thr312Ala (rs6050) гена *FGA* использовали методику на основе RFLP-PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism) или аллель-специфическую ПЦР; для генотипирования образцов по полиморфизму p.Val34Leu (rs5985) гена *F13* применяли методику Tetra-primer ARMS PCR (Amplification Refractory Mutation System), разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили с использованием электрофореза 8%-ого ПААГ. Сводная информация об исследуемых полиморфизмах указана в таблице 1.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программах Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США). Для количественных переменных среднее значение и стандартное отклонение, для качественных (номинальных) переменных рассчитывали процентное содержание количества больных с данным признаком.

Метод χ -квадрат применяли для выявления различий между номинальными переменными. При нахождении различий для количественных переменных использовали метод дисперсионного анализа – ANOVA (англ. ANalysis Of VAriance), предварительно проводя проверку на гомоскедастичность (тест Левена, Levene test) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова). При отклонении нулевой гипотезы при проверке на гомоскедастичность и нормальность распределения использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллеса.

Уровень статистической значимости р вычислялся экспериментально для каждого сравнения с использованием точного критерия Фишера, в основу которого заложена пермутация (permutation), т.е. уровень р вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей.

Результаты и обсуждение

Генотипы, ассоциированные с повышенной вероятностью развития ССЗ, в исследованной группе мужчин с ИМ были выявлены в 12,0% случаев для полиморфизма p.Thr312Ala (rs6050, *FGA*); в 44,6% для g.10034C>T (rs2066865, *FGG*); в 8,4% для g.20210G>A (rs1799963, *F2*); в 12,7% для c.1691G>A (rs6025, *F5*); в 68,1% для g.25264C>T (rs2289252, *F11*); в 33,1% для g.10364T>C (rs2036914, *F11*); в 53,6% для p.Val34Leu (rs5985, *F13*); в 33,1% для 4G/5G (rs1799889, *PAI-1*) и в 24,7% для g.55536595G>A (rs1613662, *GP6*) [7].

В результате проведенного анализа ассоциации между результатами молекулярно-генетических и лабораторных исследований было показано, что имеются статистически значимые различия, таблица 2.

Таблица 1. Исследуемые полиморфные варианты генов

Table 1. Polymorphic gene variants, SNP

Полиморфизм (ген)	Хромосомная позиция*	rs
p.Thr312Ala (<i>FGA</i>)	Chr.4:154586438T>C	rs6050
g.10034C>T (<i>FGG</i>)	Chr.4:154604124G>A	rs2066865
g.20210G>A (<i>F2</i>)	Chr.11:46739505G>A	rs1799963
c.1691G>A (<i>F5</i>)	Chr.1:169549811C>T	rs6025
g.25264C>T (<i>F11</i>)	Chr.4:186286227C>T	rs2289252
g.10364T>C (<i>F11</i>)	Chr.4:186271327T>C	rs2036914
p.Val34Leu (<i>F13</i>)	Chr.6:6318562C>A	rs5985
4G/5G (<i>PAI-1</i>)	Chr.7:101126430A>G	rs1799889
g.55536595G>A (<i>GP6</i>)	Chr.19:55025227G>A	rs1613662

Примечания / Note: *GRCh38.p14.

Среди пациентов с генотипом VV по полиморфизму p.V34L (F13) тромбиновое время оказалось выше в среднем на 2,97 сек., чем среди пациентов с альтернативными генотипами VL/LL. Тромбиновое время – показатель, характеризующий время, необходимое для формирования фибринового сгустка при добавлении к плазме тромбина. Также выявлены различия в зависимости от генотипа по полиморфизму rs5985 (p.V34L, F13) для значений клинико-лабораторных показателей уровня фибриногена. У пациентов, носителей генотипа LL наблюдались пониженные значения уровня фибриногена по сравнению с носителями генотипов VL/VV – 4,17 г/л и 3,62 г/л соответственно. Фибриноген – это специфический белок, который отвечает за полноценную работу гомеостаза. При повышении фибриногена существует угроза формирования тромбов в сосудах, что может привести, к примеру к тромбоэмболии легочной артерии. Повышение уровня фибриногена может свидетельствовать о наличии в организме пациента острой фазы воспалительного процесса. Снижение уровня фибриногена в крови чревато тем, что способность крови к свертыванию существенно уменьшается и даже при незначительной травме может развиваться продолжительное кровотечение. Экспрессия гена F13 приводит к образованию субъединицы A1 коагуляционного фактора XIII, который, в свою очередь, ферментативно катализирует образование связей между мономерами фибрина, что в конечном итоге приводит к стабилизации формирующегося тромба. Мутантный аллель данного локуса ассоциирован с повышенной активностью коагуляционного фактора XIII, а более редкий аллель 34Leu отличается протективным эффектом в контексте развития инсультов [8, 9]. По данным широкомасштабного исследования, показано протективное действие полиморфизма rs5985 в отношении венозной тромбоэмболии: для варианта Leu/Leu ОШ = 0,63 [95% ДИ = (0,46–0,86)]; для Leu/Val ОШ = 0,89 [95% ДИ = (0,80–0,99)]; для варианта Leu/Val // Leu/Leu ОШ = 0,85 [95% ДИ = (0,77–0,95)] [10]. Междисциплинарные исследования последних нескольких десятилетий показали, что субъединица A фактора XIII не только участвует в свертывании крови, но может играть важную роль в развитии различных заболеваний, а именно: хронических воспалительных заболеваний кишечника, атеросклерозе, ревматоидном артрите, хронических воспалительных заболеваниях легких, хроническом риносинусите, солидных опухолях и др. [11]. В исследовании Ambroziak et al. (2019) было показано, что с повышенным риском развития ИМ у молодых пациентов была ассоциирована повышенная активность фактора свертывания крови XIII, а не полиморфных

вариантов гена, его кодирующего [12]. В то же время, Manilla et al. (2007) не выявили ассоциации между генотипом по rs5985 и концентрацией фибриногена в плазме [13].

Выявлено, что при наличии минорного аллеля A по полиморфизму c.1691G>A (F5) количество фибриногена было ниже, чем у пациентов с генотипом GG – 3,52 г/л и 4,15 г/л соответственно. При экспрессии гена F5 образуется кофактор, участвующий в каскадных процессах коагуляции крови. Полиморфизм c.1691G>A (rs6025, F5) известен как «лейденская мутация» и ассоциируется с повышенным риском тромбоза: наличие генотипа GA увеличивает его риск в среднем в 5 раз, наличие генотипа AA – уже в несколько десятков раз [14-16].

Наличие генотипа 4G/4G по полиморфизму 4G/5G (PAI-1), связанного с эффектом ингибирования фибринолиза, обуславливает повышение уровня антитромбина III на 8,0% в сравнении с пациентами, у которых имеется хотя бы один аллель 5G. Экспрессия гена PAI-1 приводит к накоплению так называемого ингибитора активатора плазминогена, основная роль которого – ингибирование тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Генотип 4G/5G (rs1799768) связан с более высоким уровнем PAI-1 в крови, а также с более заметным ингибированием фибринолиза. При наличии аллеля 5G повышен риск развития ишемического и геморрагического инсульта [17]. Также, согласно результатам исследования Zee et al. (2009), выявлены потенциально важные ген-генные взаимодействия, включая 4G/5G (rs1799768), увеличивающие риск рецидивирующей венозной тромбоэмболии [18]. В исследовании Lynch et al. (2012) были определены панели полиморфных вариантов генов, включая F5, F2, PAI1, с помощью которых возможно было предсказывать связанные с лечением исходы ИБС у пациентов с артериальной гипертензией, получавших один из четырех различных классов начальной антигипертензивной терапии [19].

В результате проведенного ассоциативного анализа между результатами эхокардиографических показателей и молекулярно-генетических исследований выявлены статистически значимые различия, таблица 3.

Среди пациентов с генотипом TT по полиморфизму g.25264C>T (F11) значение фракции выброса ЛЖ в M-режиме оказалось выше в среднем на 3,75%, чем среди пациентов с альтернативными генотипами CC/CT. Снижение фракции выброса из-за повреждения сердечной мышцы, вследствие ИМ, обуславливает развитие сердечной недостаточности. Для другого, функционально значимого, полиморфизма – g.10364T>C (F11), была выявлена аналогичная ассоциация: при наличии генотипа CC значение фракции выброса ЛЖ

Таблица 2.
Результаты
анализа ассоциации
между результатами
лабораторных
и молекулярно-
генетических
исследований

Полиморфизм (ген), rs	Генотип	Среднее знач.	Стандарт. отклонение	Знач. F	p (для F)	p (тест Левена)
Тромбиновое время, сек						
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	21,20	6,04	2,141	0,124	0,799
	VL	18,08	6,73			
	LL	18,54	6,08			
	VV	21,20	6,04	4,276	0,042	0,661
	VL/LL	18,23	6,48			
	LL	18,54	6,08	0,313	0,577	0,810
VL/VV	19,55	6,56				
Фибриноген, г/л						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	4,318	0,039	0,305
	AG	3,52	1,12			
	GG	4,15	1,25			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	4,07	1,21	2,836	0,062	0,529
	VL	4,31	1,32			
	LL	3,62	1,08			
	VV	4,07	1,21	0,003	0,956	0,572
	VL/LL	4,08	1,28			
	LL	3,62	1,08			
VL/VV	4,17	1,26				
Антитромбин III, %						
4G/5G (PAI-1), rs1799889	4-4	105,62	15,48	3,769	0,027	0,205
	4-5	97,89	11,44			
	5-5	96,81	12,52			
	4-4	105,62	15,48	7,549	0,007	0,072
	4-5/5-5	97,62	11,61			
	5-5	96,81	12,52			
4-4/4-5	101,23	13,79				

Table 2.
Findings of the analysis
for association between
the results of laboratory
and molecular genetic
studies

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
Thrombin time, sec						
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	21.20	6.04	2.141	0.124	0.799
	VL	18.08	6.73			
	LL	18.54	6.08			
	VV	21.20	6.04	4.276	0.042	0.661
	VL/LL	18.23	6.48			
	LL	18.54	6.08	0.313	0.577	0.810
VL/VV	19.55	6.56				
Fibrinogen, g/L						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	4.318	0.039	0.305
	AG	3.52	1.12			
	GG	4.15	1.25			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	4.07	1.21	2.836	0.062	0.529
	VL	4.31	1.32			
	LL	3.62	1.08			
	VV	4.07	1.21	0.003	0.956	0.572
	VL/LL	4.08	1.28			
	LL	3.62	1.08			
VL/VV	4.17	1.26				
Antithrombin III, %						
4G/5G (PAI-1), rs1799889	4-4	105.62	15.48	3.769	0.027	0.205
	4-5	97.89	11.44			
	5-5	96.81	12.52			
	4-4	105.62	15.48	7.549	0.007	0.072
	4-5/5-5	97.62	11.61			
	5-5	96.81	12.52			
4-4/4-5	101.23	13.79				

Полиморфизм (ген), rs	Генотип	Среднее знач.	Стандарт. отклонение	Знач. F	p (для F)	p (тест Левена)
Фракция выброса ЛЖ в М-режиме, %						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	52,79	8,68	3,420	0,035	0,599
	CT	50,35	8,08			
	TT	55,07	8,46			
	CC	52,79	8,68	0,565	0,453	0,700
	CT/TT	51,65	8,42	4,392	0,038	0,525
	TT	55,07	8,46			
CC/CT	51,32	8,38				
g.10364T>C (F11), rs2036914	CC	54,12	8,56	2,879	0,059	0,449
	CT	50,40	7,84			
	TT	52,42	9,43			
	CC	54,12	8,56	4,650	0,033	0,746
	CT/TT	50,95	8,30			
	TT	52,42	9,43			
CC/CT	51,93	8,31	0,071	0,791	0,339	
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м²						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	-	-	5,835	0,017	0,522
	AG	102,12	25,07			
	GG	121,96	30,39			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	129,54	33,12	7,034	0,001	0,149
	VL	113,79	26,49			
	LL	105,13	21,11			
	VV	129,54	33,12	12,721	0,001	0,086
	VL/LL	110,95	25,03			
	LL	105,13	21,11			
VL/VV	122,66	31,26	6,280	0,014	0,208	
Индекс локальной сократимости ЛЖ						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	1,53	0,39	3,346	0,038	0,571
	CT	1,68	0,41			
	TT	1,48	0,34			
	CC	1,53	0,39	1,597	0,208	0,755
	CT/TT	1,62	0,40			
	TT	1,48	0,34			
CC/CT	1,62	0,41	2,772	0,098	0,324	
Относительная толщина стенки ЛЖ						
g.10034C>T (FGG), rs2066865	CC	0,437	0,069	2,540	0,083	0,186
	CT	0,410	0,061			
	TT	0,424	0,040			
	CC	0,437	0,069	4,784	0,030	0,094
	CT/TT	0,412	0,059			
	TT	0,424	0,040			
CC/CT	0,426	0,067	0,004	0,947	0,275	

Таблица 3. Результаты ассоциативного анализа между результатами оценки функциональных показателей миокарда и молекулярно-генетического тестирования пациентов с ИМ

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
LVEF in M-mode, %						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	52.79	8.68	3.420	0.035	0.599
	CT	50.35	8.08			
	TT	55.07	8.46			
	CC	52.79	8.68	0.565	0.453	0.700
	CT/TT	51.65	8.42			
	TT	55.07	8.46			
CC/CT	51.32	8.38	4.392	0.038	0.525	
g.10364T>C (F11), rs2036914	CC	54.12	8.56	2.879	0.059	0.449
	CT	50.40	7.84			
	TT	52.42	9.43			
	CC	54.12	8.56	4.650	0.033	0.746
	CT/TT	50.95	8.30			
	TT	52.42	9.43			
CC/CT	51.93	8.31	0.071	0.791	0.339	

Table 3. Findings of the analysis for association between the results of myocardial function parameters and molecular genetic tests in patients with MI

Polymorphism (gene), rs	Genotype	Mean value	Standard deviation	Value F	p (for F)	p (Levene test)
Myocardium mass index for LV, g/m²						
c.1691G>A (F5), rs6025	AA	–	–	5.835	0.017	0.522
	AG	102.12	25.07			
	GG	121.96	30.39			
p.Val34Leu (F13), rs5985	VV	129.54	33.12	7.034	0.001	0.149
	VL	113.79	26.49			
	LL	105.13	21.11	12.721	0.001	0.086
	VV	129.54	33.12			
	VL/LL	110.95	25.03			
	LL	105.13	21.11	6.280	0.014	0.208
	VL/VV	122.66	31.26			
LV wall motion score index						
g.25264C>T (F11), rs2289252	CC	1.53	0.39	3.346	0.038	0.571
	CT	1.68	0.41			
	TT	1.48	0.34			
	CC	1.53	0.39	1.597	0.208	0.755
	CT/TT	1.62	0.40			
	TT	1.48	0.34	2.772	0.098	0.324
	CC/CT	1.62	0.41			
LV relative wall thickness						
g.10034C>T (FGG), rs2066865	CC	0.437	0.069	2.540	0.083	0.186
	CT	0.410	0.061			
	TT	0.424	0.040			
	CC	0.437	0.069	4.784	0.030	0.094
	CT/TT	0.412	0.059			
	TT	0.424	0.040	0.004	0.947	0.275
	CC/CT	0.426	0.067			

в М-режиме оказалось выше в среднем на 3,17%, чем среди пациентов с альтернативными генотипами СТ/ТТ. Экспрессия гена *F11* приводит к образованию фактора XI, который задействован в механизмах коагуляции и приводит к образованию сгустков крови при повреждении сосудов. Аллели Т и С полиморфизмов *g.25264C>T* и *g.10364T>C* соответственно ассоциированы с повышенным риском венозного тромбоза [20–24].

Наличие минорного аллеля А по полиморфизму *c.1691G>A (F5)* индекс массы миокарда ЛЖ был ниже, чем у пациентов с генотипом GG – 102,12 г/м² и 121,96 г/м² соответственно. Для полиморфизма *p.V34L (F13)* была характерна зависимость – значение индекса массы миокарда ЛЖ возрастало, в зависимости от генотипа, в ряду LL >> LV >> VV, и составило 105,13 г/м², 113,79 г/м² и 129,54 г/м² соответственно (рисунок 1). Дополнительный корреляционный анализ между значениями индекса массы тела (ИМТ) и индексом массы миокарда ЛЖ не выявил статистически значимых ассоциаций, т.е. выявленные различия не обусловлены напрямую различным весом и ростом пациентов.

Среди пациентов с ИМ по полиморфизму *g.25264C>T (F11)* значение индекса локальной сократимости ЛЖ оказалось равным 1,53, 1,68 и 1,48 для генотипов CC, CT и TT соот-

ветственно. Таким образом, наибольшее значение индекса локальной сократимости ЛЖ было характерно для пациентов с гетерозиготным генотипом.

Также выявлены статистически значимые различия в зависимости от генотипа по полиморфизму *g.10034C>T (FGG)* и относительной толщины стенки ЛЖ. Среди пациентов с генотипом CC значение относительной толщины стенки ЛЖ оказалось выше в среднем на 0,025, чем среди пациентов с альтернативными генотипами СТ/ТТ. Увеличение толщины стенки и массы ЛЖ приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая, в свою очередь, может привести к сердечной недостаточности и нарушениям сердечного ритма. Продукт экспрессии гена *FGG* принимает участие в превращении гамма цепи фибриногена в его субъединицу. Как правило, мутационные изменения нуклеотидной последовательности гена *FGG* приводят к формированию короткого транскрипта, что делает белок низкофункциональным и приводит к развитию афибриногенемии. Показано, что наличие аллеля Т по полиморфизму *g.10034C>T (rs2066865)* является фактором риска развития ССЗ [25]. Тромбин-индуцированное превращение фибриногена в фибрин играет важную роль в гемостазе и приводит к стабилизации тромбов.

Повышенные уровни фибриногена в плазме связаны как с повышенной вязкостью плазмы, так и с агрегацией тромбоцитов, что оказывает значимое влияние на риск венозной тромбоэмболии и развитие ССЗ [24, 26–30].

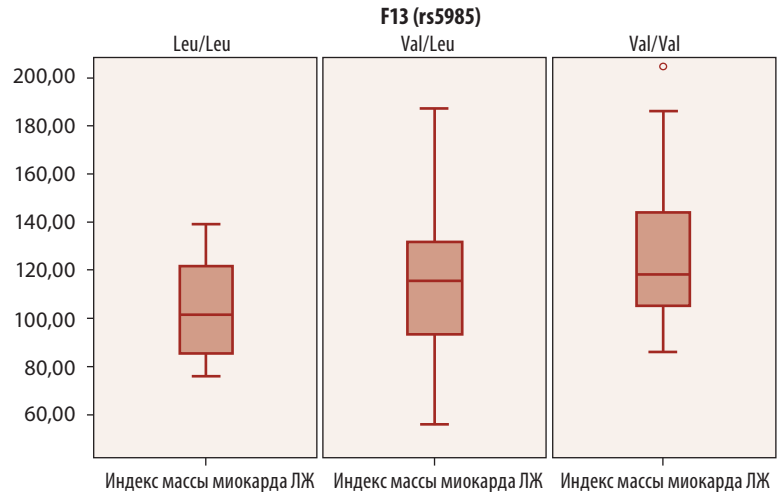
Других значимых ассоциаций между сравниваемыми переменными не выявлено.

В целом, выявленные ассоциации не должны рассматриваться только как факт наличия статистически значимых различий. Полученные данные могут быть использованы при разработке прогностических шкал развития ИМ и неблагоприятных последствий. Например, в полногеномном ассоциативном исследовании Tomasoni et al. (2023), посвященному анализу извилистости сосудов сетчатки глаза, были идентифицированы многочисленные новые локусы, задействованные в генных сетях, связанных с кардиометаболическими заболеваниями [31]. Данный пример еще раз доказывает, что только совокупный анализ всей доступной информации, включая как генетическую компоненту (полиморфизм и метилирование ДНК, экспрессия генов), так и результаты динамического наблюдения пациента в стационаре, способен корректно оценить риски возникновения ИМ и неблагоприятного течения заболевания.

Заключение

В процессе проведенного нами исследования дана оценка взаимосвязи полиморфных вариантов: p.Thr312Ala (FGA), g.10034C>T (FGG), g.20210G>A (F2), c.1691G>A (F5), g.25264C>T (F11), g.10364T>C (F11), p.Val34Leu (F13), 4G/5G (PAI-1) и g.55536595G>A (GP6), – с результатами клинико-инструментальных и лабораторных исследований среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Показано, что для пациентов с ИМ имеются статистически значимые ассоциации между генотипом по полиморфным вариантам гена F11 и значениями фракции выброса ЛЖ в М-режиме, а также индексом локальной сократимости ЛЖ; между полиморфизмом p.Val34Leu (F13) и значениями тромбино-



вого времени, уровнем фибриногена и индексом массы миокарда ЛЖ; между генотипом по c.1691G>A (F5) и уровнем фибриногена и индексом массы миокарда ЛЖ. Со значениями уровня антитромбина III оказался связан генотип по 4G/5G (PAI-1), а для относительной толщины стенки ЛЖ была показана взаимосвязь с g.10034C>T (FGG).

В дальнейших исследованиях полученные результаты позволяют оценить значимость клинико-лабораторных показателей в контексте моделирования генетико-клинического риска развития осложнений, возникших при ИМ.

Источник финансирования: выполнено согласно задания 6.2 «Определение генетического риска заболеваний тромбогенного характера» научно-технической программы Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства»

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Рисунок 1. Зависимость между индексом массы миокарда ЛЖ и генотипом по полиморфизму p.V34L (F13)

Figure 1. Relationship between LV myocardium mass index and genotype for the p.V34L (F13) polymorphism

REFERENCES

- Pavlova O., Patseyev A., Stelmashok V. *Country report Belarus – February 2017*. 2017, 11 s.
- Hartiala J.A., Han Y, Jia Q., Hilder J.R., Huang P., Gukasyan J., Schwartzman W.S., Cai Z., Biswas S., Trégouët D.A., Smith N.L. [et al.] Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur. Heart J*, 2021, vol. 42, no. 9, pp. 919–933. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1040.
- Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshiba S., Narita A., Konuma T., Yamamoto K., Akiyama M., Ishigaki K., Suzuki A. [et al.] A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat. Genet*, 2021, vol. 53, no. 10, pp. 1415–1424. doi: 10.1038/s41588-021-00931-x.
- Dönertaş H.M., Fabian D.K., Valenzuela M.F., Partridge L., Thornton J.M. Common genetic associations between age-related diseases. *Nat Aging*, 2021, vol. 1, no. 4, pp. 400–412. doi: 10.1038/s43587-021-00051-5.
- Sedlyar N.G., Gonchar A.L., Ameljanovich M.D., Mosset I.B. Rol' geneticheskikh faktorov v predispozitsionnosti k nevnashivaniyu beremennosti [Role of genetic factors in predisposition to pregnancy loss]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2016, vol. 20, pp. 87–95. (in Russian).
- Sedlyar N.G., Mosse I.B., Kundas L.A., Gonchar A.L., Amel'yanovich M.D. Ocenka riska nevnashiva niya beremennosti na osnove molekulyarno-geneticheskogo analiza [Assessment of a miscarriage risk based on the molecular genetic analysis]. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2020, vol. 28, pp. 91–103. (in Russian).
- Mosse I.B., Zotova O.V., Koroleva T.S., Nikolaeva N.V., Gonchar A.L. Rol' geneticheskogo polimorfizma v razvitiy infarkta miokarda sredi muzhchin iz Respubliki Belarus' [The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belarus]. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*, 2021, no. 1, pp. 102–112. (in Russian).
- Elbaz A., Poirier O., Canaple S., Chédru F., Cambien F., Amarencu P. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 2, pp. 586–591.
- Mannila M.N., Eriksson P., Ericsson C.G., Hamsten A., Silveira A. Epistatic and pleiotropic effects of polymorphisms in the fibrinogen and coagulation factor XIII genes on plasma fibrinogen concentration, fibrin gel structure and risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2006, vol. 95, no. 3, pp.420–427. doi: 10.1160/TH05-11-0777.

10. Wells P.S., Anderson J.L., Scarvelis D.K., Doucette S.P., Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 2006, vol. 164, no. 2, pp. 101-109. doi: 10.1093/aje/kwj179.
11. Dull K., Fazekas F., Tórocsik D. Factor XIII-A in Diseases: Role Beyond Blood Coagulation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 3, pp. 1459. doi: 10.3390/ijms22031459.
12. Ambroziak M., Kuryłowicz A., Budaj A. Increased coagulation factor XIII activity but not genetic variants of coagulation factors is associated with myocardial infarction in young patients. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2019, vol. 48, no. 3, pp. 519-527. doi: 10.1007/s11239-019-01856-3.
13. Mannila M.N., Eriksson P., Leander K., Wiman B., de Faire U., Hamsten A., Silveira A. The association between fibrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration. *J. Intern. Med.*, 2007, vol. 261, no. 2, pp. 138-147. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01749.x.
14. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 1998, vol. 12, no. 6, pp.1141-1166. doi: 10.1016/j.cl.2009.03.002.
15. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann. Intern. Med.*, 2004, vol. 140, no. 5, pp. 330-337. doi: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00008.
16. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch. Neurol.*, 2004, vol. 61, no. 11, pp. 1652-1661. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.
17. Bentley P., Peck G., Smeeth L., Whittaker J., Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. e9136. doi: 10.1371/journal.pone.0009136.
18. Zee R.Y.L., Bubes V., Shrivastava S., Ridker P.M., Glynn R.J. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin. Chim. Acta*, 2009, vol. 402, no. 1-2, pp. 189-192. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.011.
19. Lynch A.J., Eckfeldt J.H., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidencker-Foster C., Arnett D.K. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of coronary heart disease among those randomized to antihypertensive treatment: the GenHAT study. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, vol. 22, no. 5, pp. 355-366. doi: 10.1097/fpc.0b013e3283516ff8.
20. Li Y., Bezemer I.D., Rowland C.M., Tong C.H., Arellano A.R., Catanese J.J., Devlin J.J., Reitsma P.H., Bare L.A., Rosendaal F.R. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, vol. 7, no. 11, pp. 1802-1808. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x.
21. Reiner A.P., Lange L.A., Smith N.L., Zakai N.A., Cushman M., Folsom A.R. Common hemostasis and inflammation gene variants and venous thrombosis in older adults from the Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, vol. 7, no. 9, pp. 1499-1505. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03522.x.
22. ElGalaly T.C., Severinsen M.T., Overvad K., Steffensen R., Vistisen A.K., Tjønneland A., Kristensen S.R. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study. *Br. J. Haematol.*, 2013, vol. 160, no. 6, pp. 838-841. doi: 10.1111/bjh.12132.
23. Delluc A., Gourhant L., Lacut K., Mercier B., Audrezet M.P., Nowak E., Oger E., Leroyer C., Mottier D., Le Gal G., Couturaud F. Association of common genetic variations and idiopathic venous thromboembolism. Results from EDITH, a hospital-based case-control study. *Thromb. Haemost.*, 2010, vol. 103, no. 6, pp. 1161-1169. doi: 10.1160/TH09-07-0430.
24. Rovite V., Maurins U., Megnis K., Vaivade I., Pečulis R., Rits J., Prave S., Klovinis J. Association of F11 polymorphism rs2289252 with deep vein thrombosis and related phenotypes in population of Latvia. *Thromb. Res.*, 2014, vol. 134, no. 3, pp. 659-663. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.011.
25. Theodoraki E.V., Nikopoulou T., Suhrutsenko J., Peppas V., Fili P., Kolovou G., Pampamios V., Richter D., Zakopoulos N., Krjutskov K., Metspalu A., Dedoussis G.V. Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study. *BMC Med. Genet.*, 2010, vol. 11, doi: 10.1186/1471-2350-11-28.
26. de Willige S.U., de Visser M.C., Houwing-Duistermaat J.J., Rosendaal F.R., Vos H.L., Bertina R.M. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 13, pp. 4176-4183. doi: 10.1182/blood-2005-05-2180.
27. Grünbacher G., Weger W., Marx-Neuhold E., Pilger E., Köppl H., Wascher T., März W., Renner W. The fibrinogen gamma (FGG) 10034C>T polymorphism is associated with venous thrombosis. *Thromb. Res.*, 2007, vol. 121, no. 1, pp. 33-36. doi: 10.1016/j.thromres.2007.03.007.
28. Horvei L.D., Braekkan S.K., Smith E.N., Solomon T., Hindberg K., Frazer K.A., Rosendaal F.R., Hansen J.B. Joint effects of prothrombotic genotypes and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J. Thromb. Haemost.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp.83-89. doi: 10.1111/jth.13892.3.
29. Rinde L.B., Morelli V.M., Småbrekke B., Mathiesen E.B., Løchen M.L., Njølstad I., Wilsgaard T., Smith E., Rosendaal F.R., Frazer K.A., Braekkan S.K., Hansen J.B. Effect of prothrombotic genotypes on the risk of venous thromboembolism in patients with and without ischemic stroke. *The Tromsø Study. J. Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 17, no. 5, pp. 749-758. doi: 10.1111/jth.14410.
30. Sejrurp J.K., Morelli V.M., Løchen M.L., Njølstad I., Mathiesen E.B., Wilsgaard T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 247-254. doi: 10.1002/rth2.12306.
31. Tomasoni M., Beyeler M.J., Vela S.O., Mounier N., Porcu E., Corre T., Krefl D., Button A.L., Abouzeid H., Lazaros K., Bochud M., Schlingemann R., Bergin C., Bergmann S. Genome-wide Association Studies of Retinal Vessel Tortuosity Identify Numerous Novel Loci Revealing Genes and Pathways Associated With Ocular and Cardiometabolic Diseases. *Ophthalmol. Sci.*, 2023, vol. 3, no. 3, pp. 100288. doi: 10.1016/j.xops.2023.100288.

Поступила 15.08.2023