

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца**В.Н. Максимов^{1, 2}, О.М. Пархоменко^{1, 3}, Н.Г. Ложкина^{2, 3},
А.А. Гуражева¹, С.В. Максимова², А.А. Иванова¹**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1»
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

Цель исследования – изучение ассоциаций некоторых молекулярно-генетических маркеров с прогрессирующим атеросклерозом. **Материал и методы.** Всего в исследование включено 202 пациента (147 мужчин и 55 женщин), которые были разделены на две группы. В основную группу вошли пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) (100 человек), у которых в течение двух последних лет до включения в исследование имело место сочетание двух и более сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям (коронарных и периферических), инсульт, острая ишемия, тромбоз или ампутация нижних конечностей. В группу сравнения вошли 102 пациента с ИБС, у которых в течение двух последних лет до включения в исследование не было ни одного из вышеперечисленных сердечно-сосудистых событий. ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. **Результаты.** По частотам генотипов I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем, ни в целом, ни при разделении по полу и возрасту. Отношение шансов развития прогрессирующего атеросклероза у носителей редкого гомозиготного генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в 2,3 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (II + ID), 95%-й доверительный интервал 1,1–5,1, $p = 0,037$. У мужчин отношение шансов выше, чем в общей группе, – 4,4, $p = 0,015$. У женщин также наблюдается тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 %; в группе сравнения – 16,0 %), но различия не достигают уровня статистической значимости. **Заключение.** Носительство генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* ассоциировано с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ИБС. Ассоциации I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* с прогрессирующим атеросклерозом не обнаружено. **Благодарности.** Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Ключевые слова: прогрессирующий атеросклероз, ИБС, маркер, I/D полиморфизм, rs36232792, ген *SOD1*, ген *CASP8*, rs3834129.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Максимов В.Н., e-mail: medic11@mail.ru

Для цитирования: Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Некоторые молекулярно-генетические маркеры прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 6–13. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease

V.N. Maksimov^{1, 2}, O.M. Parkhomenko^{1, 3}, N.G. Lozhkina^{2, 3},
A.A. Gurazheva¹, S.V. Maksimova², A.A. Ivanova¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University
630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy av., 52

³ City Clinical Hospital № 1
630047, Russia, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6

The aim of the study is to evaluate the association of some molecular genetic markers with progressive atherosclerosis. **Material and methods.** In total, the study included 202 patients (147 men and 55 women), who were divided into 2 groups. The 1st (main) group included patients with coronary artery disease (100 people) who had a combination of two or more cardiovascular events during the last 2 years before inclusion: myocardial infarction or unstable angina pectoris, arterial stenting for urgent indications (coronary and peripheral), stroke; acute ischemia, thrombosis or amputation of the lower extremities. The 2nd group (comparisons) included 102 patients with coronary artery disease who did not have any of the above cardiovascular events during the last 2 years before inclusion. DNA was isolated from peripheral blood samples by phenol-chloroform extraction. **Results.** According to the frequencies of genotypes of the I/D polymorphism (rs36232792) of the *SOD1* gene, no statistically significant differences were obtained between the group with progressive atherosclerosis and the control, neither in general, nor when divided by sex and age. The odds ratio of developing progressive atherosclerosis in carriers of the rare homozygous DD genotype of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene is 2.3 ne is 2.3 times higher compared to carriers of the other two genotypes (DD vs II + ID, 95 % CI 1.1–5.1; $p = 0.037$). In men, the odds ratio is higher than in the general group – 4.4, $p = 0.015$. Women also tend to accumulate carriers of the DD genotype in the group with progressive atherosclerosis (26.7 % vs 16.0 %), but the differences do not reach the level of statistical significance. **Conclusions.** The carriage of the DD genotype of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene is associated with progressive atherosclerosis in patients with CAD. No association of I/D polymorphism (rs36232792) of the *SOD1* gene with progressive atherosclerosis was found. **Acknowledgments.** The molecular genetic fragment of the study was supported by State Budget theme no. 122031700094-5.

Keywords: progressive atherosclerosis, CAD, marker, I/D polymorphism, rs36232792, *SOD1* gene, *CASP8*, rs3834129.

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

Correspondence: Maksimiv V.N., e-mail: medik11@mail.ru

Citation: Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A. Some molecular genetic markers of progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 6–13. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13

Атеросклероз – универсальный хронический процесс, распространенность которого неуклонно возрастает по мере старения населения. Развитие экономики и урбанизация способствовали изменению привычек питания в виде увеличения употребления насыщенных жиров и углеводов, малоподвижному образу жизни, что в конечном итоге привело к «омоложению» атеросклероза [1, 2]. В последнее время выделяют два вида течения атеросклероза: спонтанное (классическое) и ускоренное, или прогрессирующее. Общепринятой считается ключевая роль хронического повреждения артериальных сосудов в патогенезе спонтанного атеросклероза.

Повреждение эндотелия артерий происходит в основном из-за турбулентности кровотока, что приводит к изменениям эндотелиальных клеток, в частности к накоплению липидов. Кроме того, активируется адгезия клеточных элементов (моноцитов, тромбоцитов). Гладкомышечные клетки также реагируют на этот процесс, выделяя различные факторы роста, что приводит к их миграции и разрастанию. В результате формируется типичная атеросклеротическая бляшка [3]. Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и некоторые генетические факторы.

Целью исследования является оценка ассоциации некоторых молекулярно-генетических маркеров с прогрессирующим атеросклерозом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 202 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (147 мужчин и 55 женщин, средний возраст $53,3 \pm 7,2$ года). Диагноз ИБС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2019 г.), включающих: а) стеноз просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более по данным селективной коронароангиографии; б) изменения ЭКГ в двух и более последовательных отведениях (патологический Q или наличие QR); в) наличие зон локального гипокисеоза по эхокардиограмме.

Ретроспектива охватывала 2 года от даты включения пациента в исследование (период с января 2019 г. по январь 2021 г.) с определением большого спектра параметров клинического, инструментального, лабораторного характера, потенциально влияющих на появление и прогрессирование атеросклероза (по данным литературного анализа). Указанные обследования проводились и оценивались по двум точкам: первая — в момент первого предшествующего ишемического события в течение двух лет ретроспективного периода, вторая — в момент включения пациента в настоящее исследование.

202 пациента были разделены на две группы. В основную группу (100 человек) вошли лица, у которых в течение двух лет до момента исследования имел место инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа (54 человека) или диагноз ИБС был установлен по данным селективной коронарной ангиографии: наличие стеноза просвета как минимум двух коронарных артерий на 50 % и более (46 человек) и дополнительно два (или более) сердечно-сосудистых события из следующих: ИМ или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей. Сочетание двух и более указанных сердечно-сосудистых событий, происшедших в течение двух лет, свидетельствовало о быстром прогрессировании атеросклероза у данных больных. По данным литературы, критериями быстропрогрессирующего, или ускоренного, атеросклероза являются либо наличие двух и более ишемических событий в течение двух лет и более (ишемические события перечислены выше), либо прогрессирование стеноза какой-либо артерии (коронар-

ной или некоронарной) на 20–30 % и более за 3–6 месяцев по данным ангиографии.

В группу сравнения вошли 102 пациента с ИБС, подтвержденной аналогичным образом (56 человек в прошлом перенесли только один ИМ 1-го типа и 46 человек имели ИБС, подтвержденную по данным селективной коронарной ангиографии), у которых за два года до включения в исследование не было сердечно-сосудистых событий из следующих: ИМ 1-го типа, нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей, что свидетельствовало об отсутствии быстрого прогрессирования атеросклероза (о спонтанном течении атеросклероза). Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН».

ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами. Структура праймеров: прямой 5'-aattc-cttac-ccctg-ttcta-3', обратный 5'-ggcag-atttc-agttc-attgt-3'. Смесь для проведения ПЦР с общим объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 2,5 мМ MgCl_2 , по 0,6 мМ обоих праймеров, 0,2 мМ смеси dNTP, 1 мкг ДНК, 1 единица активности Taq ДНК полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: цикл — 95 °C 30 с, 56 °C 30 с, 72 °C 30 с, всего 33 цикла. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом электрофореза в 4%-м полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации при генотипе II составлял 297 пар нуклеотидов (п.н.), при гомозиготном генотипе DD — продукт 247 п.н., при гетерозиготном генотипе ID все перечисленные продукты: 297 п.н., 247 п.н.

Генотипирование I/D полиморфизма (rs3834129) гена *CASP8* проводили с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами (прямой 5'-gccat-agtaa-ttctt-gctct-gc-3, обратный 5'-tttat-gaatg-agccg-agga-3). Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала: 67 мМ Трис-HCl, pH 8,8, 50 мМ KCl, 98 мМ β -меркаптоэтанол, 0,01 % Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, по 1 мкМ прямого и обратного праймера, 0,2 мМ каждого из четырех дезоксинуклеозидтрифосфатов, 2 мМ MgCl_2 и 1,25 ед. Taq-полимеразы. Использованный режим амплификации вклю-

чал стадии: денатурацию при 95 °С в течение 30 с, затем отжиг в течение 30 с при 62 °С, элонгацию при 72 °С 30 с, всего 31 цикл. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 8%-м полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

При статистическом анализе данных оценивалось соответствие частот генотипов изучаемых полиморфизмов равновесию Харди – Вайнберга (по критерию χ^2). Ассоциация маркеров с прогрессирующим атеросклерозом проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц для сравнения выборок по частотам генотипов применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

Выбор полиморфизмов определялся известными данными об их ассоциативной связи с прогнозом ИМ, а также отсутствием исследований по этим полиморфизмам в популяции Российской Федерации. Частоты генотипов I/D полиморфизма гена *SOD1* находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,714$). По частотам генотипов rs36232792 гена *SOD1* не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем ни в целом, ни при разделении по полу и по возрасту (табл. 1).

Делеция 50 п.н. в промоторе гена *SOD1*, по одним данным, связана со сниженной экс-

прессией транскрибируемой мРНК с падением активности фермента в сыворотке крови ($p = 0,003$), у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена *SOD1* активность фермента уменьшалась в ряду генотипов II > ID > DD [4]. По другим данным, ассоциация этого полиморфизма с экспрессией мРНК отсутствует [5]. Нет единого мнения и по ассоциации полиморфизма rs36232792 гена *SOD1* с атеросклерозом, ИБС. Так, в иранском исследовании нашли ассоциацию носительства аллеля D с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (отношение шансов (ОШ) 4,8, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,69–8,43, $p < 0,001$) [4], тогда как в европейском исследовании на материале когорт DIABHYCAR и DIABHYCAR_GENE не обнаружили такой связи, хотя для трех других однонуклеотидных полиморфизмов в этом гене была показана связь с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин в течение шести лет наблюдения (внезапная смерть, фатальный инфаркт миокарда или инсульт): rs9974610 (ОШ 0,64, 95 % ДИ 0,46–0,88, $p = 0,005$), rs10432782 (относительный риск (ОР) 1,71, 95 % ДИ 1,16–2,48, $p = 0,007$) и rs1041740 (ОР 1,78, 95 % ДИ 1,10–2,78, $p = 0,02$). Авторы считают, что эти результаты согласуются с основной ролью *SOD1* в механизмах защиты сердечно-сосудистой системы от окислительного стресса, особенно у пациентов с диабетом 2 типа [6]. В Японии в 10-летнем проспективном когортном исследовании тоже не выявили ассоциации rs36232792 с

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма rs36232792 гена *SOD1* в исследуемых группах

Table 1

Genotype frequencies of the rs36232792 polymorphism of the *SOD1* gene in the studied groups

Генотип	Основная группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
II	75	75,0	78	76,5
ID	22	22,0	22	21,6
DD	3	3,0	2	2,0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,887			
	Мужчины			
II	62	72,9	36	69,2
ID	20	23,5	14	26,9
DD	3	3,5	2	3,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,896			
	Женщины			
II	13	86,7	42	84,0
ID	2	13,3	8	16,0
DD	0	0	0	0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,802			

ССЗ, хотя воспроизвели ассоциацию rs1041740 гена *SOD1* с сердечно-сосудистой смертностью. При этом точность прогноза модели была значительно улучшена за счет добавления rs1041740 гена *SOD1* в качестве фактора риска ССЗ [7].

Еще в одном исследовании, выполненном на иранской популяции, реплицировали ассоциацию I/D полиморфизма гена *SOD1* с риском развития ССЗ (ОР 2,10, 95 % ДИ 1,34–3,29, $p = 0,001$ для генотипа I/D и ОР 4,81, 95 % ДИ 1,73–13,35, $p = 0,003$ для генотипа D/D). Дополнительный анализ также показал ассоциацию аллеля D с ССЗ в анамнезе, с гипертонией, сахарным диабетом 2 типа [8]. Такие разноречивые результаты и стали одной из причин включения этого полиморфизма в настоящее исследование. В Новосибирске не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и группой сравнения по частотам генотипов и аллелей rs36232792 гена *SOD1* ни в целых группах, ни при разделении групп по полу (см. табл. 1) и возрасту, что еще раз подчеркивает необходимость проверки маркеров в разных популяциях. Недавно на основании очень большого анализа данных из Британского биобанка (391 124 чело-

века, 245 фенотипов) авторы пришли к выводу, что низкая воспроизводимость полигенных оценок риска среди населения мира является серьезной проблемой, которую необходимо решить прежде чем эти оценки можно будет использовать в клинике. Они показали, что точность предсказания снижается в зависимости от генетического расстояния между обучающей и тестовой когортами. Однако такие когорты отличаются не только своим генетическим, но и географическим расстоянием, а также сбором и анализом данных, объединяющим множество факторов [9]. Теоретические оценки безусловно полезны, но для перевода таких знаний в практическую плоскость необходимо проводить собственные исследования прогностической значимости конкретных молекулярно-генетических маркеров в отношении развития строго очерченных фенотипов.

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена *CASP8* находятся в равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,194$). По частотам генотипов rs3834129 гена *CASP8* получены статистически значимые различия между основной группой (лица с прогрессирующим атеросклерозом) и группой сравнения (табл. 2). ОШ развития про-

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в исследуемых группах

Table 2

Genotype frequencies of the rs3834129 polymorphism of the *CASP8* gene in the studied groups

Генотип	Основная группа		Группа сравнения	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
II	30	30,0	38	37,2
ID	48	48,0	53	52,0
DD	22	22,0	11	10,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,089			
II + ID	78	78,0	91	89,2
DD	22	22,0	11	10,8
ОШ, 95 % ДИ, <i>p</i>	2,333, 1,065–5,113, <i>p</i> = 0,037			
	Мужчины			
II	26	30,6	24	46,2
ID	41	48,2	25	48,1
DD	18	21,2	3	5,8
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,028			
II + ID	67	78,8	49	94,2
DD	18	21,2	3	5,8
ОШ, 95 % ДИ, <i>p</i>	4,388, 1,224–15,728, <i>p</i> = 0,015			
	Женщины			
II	4	26,7	14	28,0
ID	7	46,7	28	56,0
DD	4	26,7	8	16,0
Уровень значимости (<i>p</i>)	0,636			

грессирующего атеросклероза у носителей редкого гомозиготного генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* в 2,3 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (II + ID, 95 % ДИ 1,1–5,1, $p = 0,037$). У мужчин ОШ больше, чем в общей группе, – 4,4, $p = 0,015$. У женщин тоже есть тенденция к накоплению носителей генотипа DD в группе с прогрессирующим атеросклерозом (26,7 %; в группе сравнения – 16,0 %), но различия не достигают уровня статистической значимости, вероятнее всего, из-за недостаточного количества женщин в анализируемых группах.

Настоящее исследование впервые показало повышение вероятности прогрессирования атеросклероза у носителей гомозиготного генотипа по делеции в гене *CASP8* (rs3834129). Подавляющее большинство исследований полиморфизмов в гене *CASP8* посвящено онкологическим заболеваниям [10]. Это в общем-то ожидаемо, поскольку основная функция фермента, продукта этого гена, заключается в участии в процессах апоптоза [11]. Тем не менее существует небольшое количество публикаций, в которых описаны ассоциации с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1 и 2 типа, ССЗ, инсультами, ИБС, долгожительством [10, 12, 13]. Так, в 2015 г. у пациентов с острым ИМ в тромбах в коронарных артериях обнаружили обратную корреляцию уровня каспазы-8 со временем ишемии [14], а эксперименты на крысах показали уменьшение скорости апоптоза кардиомиоцитов вследствие снижения ее активности, что может значительно улучшить сердечную функцию и ослабить сердечный фиброз [15]. Уже эти косвенные данные позволяли думать о влиянии полиморфизмов в гене *CASP8* на состояние эндотелия сосудов, что в свою очередь не может не сказываться на развитии атеросклероза в коронарных артериях.

Кроме того, показано, что метформин реализует свое защитное действие в отношении повреждения эндотелия через снижение выраженности апоптоза, в том числе через уменьшение активности каспазы-8 [16]. И даже фолиевая кислота подавляет вызванный гомоцистеином апоптоз эндотелиальных клеток и увеличивает их жизнеспособность посредством угнетения экспрессии каспаз, в том числе гена *CASP8* [17]. Таким образом, участие каспаз в процессе апоптоза обязательно – независимо от запускающей его причины. Это могут быть и такие факторы, как вибрация и гипергравитация [18]. И результаты настоящего исследования хорошо согласуются с этими представлениями о влиянии *CASP8* на состояние эндотелия. В случае с уже упомянутыми выше общими влияниями

снижение апоптоза, реализуемое через сложную сеть молекулярных взаимодействий, имеет положительное значение [19]. Однако при атеросклерозе уменьшение экспрессии *CASP8* вследствие наличия делеции в промоторе гена (особенно в гомозиготном состоянии) приводит к ускоренному прогрессированию патологического процесса. Возможно, это происходит вследствие дисбаланса в сложной сети регуляции апоптоза.

В целом, польза оценок генетического риска в качестве независимых предикторов риска остается предметом обсуждения, дискуссий и продолжающихся исследований с целью создания полигенных рискометров. В одном из таких исследований авторы изучили ценность многолокусного генетического рискометра (ГР) по сравнению со шкалой риска Фрамингема при прогнозировании риска ИБС. Многомерный анализ показал, что ГР был независимым предиктором риска развития ИБС (ОР 1,87; $p < 0,0001$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение также были независимыми предикторами развития ИБС ($p < 0,05$). ГР добавил шкале риска Фрамингема прогностическую ценность для всех подгрупп риска, но особенно значим его вклад был в промежуточной подгруппе. По мнению авторов, использование генотипирования в этой подгруппе может быть рассмотрено для лучшей стратификации сердечно-сосудистого риска [20].

Заключение

Носительство генотипа DD полиморфизма rs3834129 гена *CASP8* ассоциировано с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ИБС. Ассоциации I/D полиморфизма (rs36232792) гена *SOD1* с прогрессирующим атеросклерозом не обнаружено.

Литература

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *G. Ital. Cardiol.* (Rome), 2017; 18 (7): 547–612. (In Ital.). Linee

- guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). doi: 10.1714/2729.27821
2. Hasturk H., Abdallah R., Kantarci A., Nguyen D., Giordano N., Hamilton J., van Dyke T.E. Resolvin E1 (RvE1) attenuates atherosclerotic plaque formation in diet and inflammation-induced atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35 (5): 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324
3. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2016; 118 (4): 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611
4. Darroudi S., Tajbakhsh A., Esmaily H., Ghazizadeh H., Zamani P., Sadabadi F., Tayefi M., Tayefi B., Fereydouni N., Mouhebaty M., Akbari Sark N., Avan A., Ferns G.A., Mohammadpour A.H., Asadi Z., Ghayour-Mobarhan M. 50 bp deletion in promoter superoxide dismutase 1 gene and increasing risk of cardiovascular disease in Mashhad stroke and heart atherosclerotic disorder cohort study. *Biofactors*, 2020; 46 (1): 55–63. doi: 10.1002/biof.1575
5. Milani P., Gagliardi S., Bongioanni P., Grieco G.S., Dezza M., Bianchi M., Cova E., Ceroni M., Cereda C. Effect of the 50 bp deletion polymorphism in the SOD1 promoter on SOD1 mRNA levels in Italian ALS patients. *J. Neurol. Sci.*, 2012; 313 (1-2): 75–78. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.026
6. Neves A.L., Mohammadi K., Emery N., Roussel R., Fumeron F., Marre M., Velho G. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (*SOD1*) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic subjects. *Mol. Genet. Metab.*, 2012; 106 (3): 359–635. doi: 10.1016/j.jmgme.2012.04.023
7. Otaki Y., Watanabe T., Nishiyama S., Takahashi H., Arimoto T., Shishido T., Miyamoto T., Konta T., Shibata Y., Sato H., Kawasaki R., Daimon M., Ueno Y., Kato T., Kayama T., Kubota I. The impact of superoxide dismutase-1 genetic variation on cardiovascular and all-cause mortality in a prospective cohort study: The Yamagata (Takahata) study. *PLoS One*, 2016; 11 (10): e0164732. doi: 10.1371/journal.pone.0164732
8. Eskandari-Nasab E., Kharazi-Nejad E., Nakhaee A., Afzali M., Tabatabaei S.P., Tirgar-Fakheri K., Hashemi M. 50-bp Ins/Del polymorphism of SOD1 is associated with increased risk of cardiovascular disease. *Acta Med. Iran*, 2014; 52 (8): 591–595.
9. Privé F., Aschard H., Carmi S., Folkersen L., Hoggarth C., O'Reilly P.F., Vilhjálmsson B.J. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort. *Am. J. Hum. Genet.*, 2022; 109 (1): 12–23. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.008
10. <http://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePedia.action>
11. <http://omim.org/>
12. Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Mustafina O.E. Association of polymorphic markers of *CASP8*, *BCL2* and *BAX* genes with aging and longevity. *Adv. Gerontol.*, 2012; 25 (3): 398–404. (In Russ.). Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Мустафина О.Е. Ассоциация полиморфных маркеров генов *CASP8*, *BCL2* и *BAX* со старением и долголетием. *Успехи геронтологии*, 2012; 25 (3): 398–404.
13. Gundapaneni K.K., Shyamala N., Galimudi R.K., Kupsal K., Gantala S.R., Padala C., Gunda P., Tupurani M.A., Puranam K., Sahu S.K., Hanumanth S.R. Polymorphic variants of Caspase genes (8 & 3) in the risk prediction of Coronary Artery Disease. *Gene*, 2017; 627: 278–283. doi: 10.1016/j.gene.2017.06.035
14. Helseth R., Weiss T.W., Opstad T.B., Siegbahn A., Solheim S., Freynhofer M.K., Huber K., Arnesen H., Seljeflot S. Associations between circulating proteins and corresponding genes expressed in coronary thrombi in patients with acute myocardial infarction. *Thromb. Res.*, 2015; 136 (6): 1240–1244. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.005
15. Liang Y., Lin Q., Zhu J., Li X., Fu Y., Zou X., Liu X., Tan H., Deng C., Yu X., Shan Z., Yuan W. The caspase-8 shRNA-modified mesenchymal stem cells improve the function of infarcted heart. *Mol. Cell. Biochem.*, 2014; 397 (1-2): 7–16. doi: 10.1007/s11010-014-2165-5
16. Niu C., Chen Z., Kim K.T., Sun J., Xue M., Chen G., Li S., Shen Y., Zhu Z., Wang X., Liang J., Jiang C., Cong W., Jin L., Li X. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the Hedgehog pathway. *Autophagy*, 2019; 15 (5): 843–870. doi: 10.1080/15548627.2019.1569913
17. Cui S., Li W., Wang P., Lv X., Gao Y., Huang G. Folic acid inhibits homocysteine-induced cell apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2018; 444 (1-2): 77–86. doi: 10.1007/s11010-017-3232-5
18. Wehland M., Ma X., Braun M., Hauslage J., Hemmersbach R., Bauer J., Grosse J., Infanger M., Grimm D. The impact of altered gravity and vibration on endothelial cells during a parabolic flight. *Cell Physiol. Biochem.*, 2013; 31 (2-3): 432–451. doi: 10.1159/000343380
19. Sun T., Gao Y., Tan W., Ma S., Shi Y., Yao J., Guo Y., Yang M., Zhang X., Zhang Q., Zeng C., Lin D. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the *CASP8* promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nat. Genet.*, 2007; 39 (5): 605–613. doi: 10.1038/ng2030
20. Pereira A., Mendonça M.I., Borges S., Sousa A.C., Freitas S., Henriques E., Rodrigues M., Freitas A.I., Guerra G., Freitas C., Pereira D., Brehm A., Reis R.P.D. Additional value of a combined genetic risk score to standard cardiovascular stratification. *Genet. Mol. Biol.*, 2018; 41 (4): 766–774. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0173

Сведения об авторах:

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Ольга Михайловна Пархоменко, зам. главного врача по терапии, ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, ORCID: 0000-0003-4736-6491

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии НГМУ; кардиолог и куратор отделения для лечения больных острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Анна Александровна Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Софья Владимировна Максимова, студентка 5-го курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Olga M. Parkhomenko, deputy chief physician for therapy, City Clinical Hospital No. 1, ORCID: 0000-0003-4736-6491

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor of department of faculty therapy, Novosibirsk State Medical University; cardiologist in regional vascular center No. 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalnal@mail.ru

Sofya V. Maksimova, 5th year student of the faculty of pediatrics, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Статья поступила 28.01.2022

После доработки 12.02.2022

Принята к печати 22.02.2022

Received 28.01.2022

Revision received 12.02.2022

Accepted 22.02.2022

