

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-2-87-94

Изучение ассоциации rs3746444 гена *MIR499A* и rs6922269 гена *MTHFD1L* с прогрессирующим атеросклерозом 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

Аннотация

Цель исследования – оценка ассоциации некоторых молекулярно-генетических маркеров с прогрессирующим атеросклерозом. **Материал и методы.** В исследование включены 202 пациента (147 мужчин и 55 женщин), которые были разделены на две группы. В группу 1 (основную) вошли пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) (100 человек), у которых в течение двух последних лет до включения 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 2 (сравнения) вошли 102 пациента с ИБС, у которых в течение двух последних лет до включения не было ни одного из вышеперечисленных сердечно-сосудистых событий. ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. **Результаты.** В группе лиц с прогрессирующим атеросклерозом в возрасте 55 лет и старше генотип AA rs3746444 гена *MIR499A* отсутствовал как у мужчин, так и у женщин, тогда как в контрольной группе его частота достигала 8,3 % ($p = 0,044$). Отношение шансов обнаружить носительство гетерозиготного генотипа AG полиморфизма rs6922269 гена *MTHFD1L* в группе с прогрессирующим атеросклерозом в 0,5 раза меньше, чем в группе контроля (95%-й доверительный интервал 0,3–0,9; $p = 0,034$). **Заключение.** Носительство генотипа AA rs3746444 гена *MIR499A* является условно протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза в возрасте 55 лет и старше. Носительство генотипа AG полиморфизма rs6922269 гена *MTHFD1L* ассоциировано со снижением вероятности развития прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: прогрессирующий атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, маркер, rs3746444, ген, *MIR499A*, rs6922269, *MTHFD1L*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Автор для переписки: Иванова А.А., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Для цитирования: Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Изучение ассоциации rs3746444 гена *MIR499A* и rs6922269 гена *MTHFD1L* с прогрессирующим атеросклерозом у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 87–94. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-2-87-94

Study of the association of rs3746444 of the *MIR499A* gene and rs6922269 of the *MTHFD1L* gene with 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
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
52, Krasnyj av., Novosibirsk, 630091, Russia

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

Abstract

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.** In the group with progressive atherosclerosis at the age of 55 years and older, the AA rs3746444 genotype of the *MIR499A* gene was absent in both men and women, while in the control group its frequency reached 8.3 % ($p = 0.044$). The odds ratio of detecting the carriage of the heterozygous genotype AG of the rs6922269 polymorphism of the *MTHFD1L* gene in the group with progressive atherosclerosis is 0.5 times lower compared to the control group (95 % confidence interval 0.3–0.9; $p = 0.034$). **Conclusions.** Carrying the AA genotype rs3746444 of the *MIR499A* gene is a conditionally protective factor against the development of progressive atherosclerosis at the age of 55 years and older. Carrying the AG genotype of the rs6922269 polymorphism of the *MTHFD1L* gene is associated with a reduced likelihood of developing progressive atherosclerosis in patients with CAD.

Keywords: progressive atherosclerosis, coronary artery disease, marker, rs3746444, gene, *MIR499A*, rs6922269, *MTHFD1L*.

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

Acknowledgements. The molecular genetic fragment of the study was carried out within the framework of budget topic No. 122031700094-5.

Correspondence: Ivanova A.A., e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Citation: Maksimov V.N., Parkhomenko O.M., Lozhkina N.G., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Ivanova A.A. Study of the association of rs3746444 of the *MIR499A* gene and rs6922269 of the *MTHFD1L* gene with progressive atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Atherosclerоз*, 2022; 18 (2): 87–94. [In Russian]. doi: 10. 52727/2078-256X-2022-18-2-87-94

Введение

Атеросклероз – хронический процесс, распространенность которого возрастает по мере старения населения. С другой стороны, развитие экономики, урбанизация способствуют изменению привычек питания (увеличение потребления насыщенных жиров, простых углеводов), малоподвижному образу жизни, в результате происходит «омоложение» атеросклероза [1, 2]. В последнее время выделяют ускоренное, или прогрессирующее, течение атеросклероза [3].

О нем говорят при уменьшении на 10 % и более диаметра по крайней мере одного ранее существовавшего 50%-го стеноза или при прогрессирующем поражении до полной окклюзии в течение нескольких месяцев [4]. Среди возможных факторов быстрого прогрессирования атеросклероза называют коронароспазм, вирусы, различные маркеры воспаления и ряд генетических факторов. Поиску генетических факторов уделяется особое внимание в связи с тем, что они неизменны на протяжении жизни и поэтому теоретически могли бы способствовать вы-

явлению группы повышенного риска развития быстро прогрессирующего атеросклероза. Однако поиск затрудняется целым рядом факторов, таких как многочисленность генов и вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с заболеванием, вклад эпигенетических и внешних факторов, необходимость проверять влияние ВНП на разных этнических группах и т.д. Но несмотря на это исследования продолжают. Они, несомненно, актуальны и для российской популяции.

Целью исследования является оценка ассоциации rs3746444 гена *MIR499A* и rs6922269 гена *MTHFD1L* с прогрессирующим атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 202 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (147 мужчин и 55 женщин). Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 7,16$ 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 гипокинеза по эхокардиографии.

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.

Обследованные были разделены на две группы. В первую (основную) группу вошли 100 человек, 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 двух (или более) сердечно-сосудистых событий (ИМ или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт,

тромбоз периферических артерий, критическая ишемия, 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 быстро прогрессирующего, 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 (коронарной или некоронарной) на 20–30 % и более за 3–6 месяцев по данным ангиографии.

Во вторую 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 2 года до включения в исследование не было следующих сердечно-сосудистых событий: 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.

ДНК из образцов периферической крови выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов rs3746444 и rs6922269 проводилось с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, США) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США). Данные однонуклеотидные полиморфизмы отобраны по результатам международных исследований, подтвердивших их ассоциацию с ИБС, процессами воспаления, играющими весомую роль в прогрессировании атеросклероза [5, 6]. Согласно базе данных dbSNP [7], rs3746444 относится сразу к трем последовательностям: ген *MYH7B* (интрон), гены *MIR499A* и *MIR499B*. Ген *MTHFD1L* находится на длинном плече 6-й хромосомы (6q25.1). Одноуглеродные замещенные формы тетрагидрофолата участвуют в синтезе пуринов и тимидилата *de novo* и поддерживают реакции метилирования в клетках за счет регенерации метионина из гомоцистеина. Фермент *MTHFD1L* способствует синтезу тетрагидрофолата в митохондриях, высоко экспрессируется в сердце [8].

При статистическом анализе первым этапом оценивалось соответствие частот генотипов из-

учаемых полиморфизмов равновесию Харди – Вайнберга (по критерию χ^2), далее определены частоты генотипов в группе больных ИБС с прогрессирующим атеросклерозом и без него. Ассоциация маркеров с прогрессирующим атеросклерозом проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов выполняли с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена *MIR499A* находятся в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,601$). По частотам генотипов и аллелей rs3746444 гена *MIR499A* не получено статистически значимых различий между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем, ни в целом, ни при разделении по полу (табл. 1).

Однако при разделении по возрасту (до 55 лет, 55 лет и старше) у лиц старшего возраста обнаружено статистически значимое раз-

личие по частоте генотипа AA между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем ($p = 0,044$, табл. 2). То есть носительство генотипа AA rs3746444 гена *MIR499A* является условно протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза у лиц в возрасте 55 лет и старше.

Таким образом, результаты, полученные в Новосибирске, в целом согласуются с данными исследований в Греции («случай-контроль», 200 пациентов с ИБС и 200 здоровых лиц, $p = 0,0013$) [9], в Китае (435 пациентов с ИБС и 480 лиц группы сравнения: AG против AA отношение шансов (ОШ) 1,41, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,02–1,94, $p = 0,04$; GG против AA: ОШ 3,14, 95 % ДИ 1,77–5,56, $p < 0,001$). В рецессивной модели гомозиготный генотип GG был связан со значительным повышенным риском ИБС (ОШ 2,87, 95 % ДИ 1,63–5,04, $p < 0,001$) [10]. В Египте не только подтвердили ассоциацию rs3746444 с предрасположенностью к острому ИМ и ИБС, но и показали, что у пациентов с острым ИМ имеется высокая относительная экспрессия miR-499a

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена *MIR499A*

Table 1

Genotype frequencies of the rs3746444 polymorphism of *MIR499A* gene

Генотип / Genotype	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	n	%	n	%
AA	3	3,0	8	7,8
AG	32	32,0	32	31,4
GG	65	65,0	62	60,8
Уровень значимости / Significance level (p)	0,313			
	Мужчины / Male			
AA	2	2,4	4	7,7
AG	30	35,3	15	28,8
GG	53	62,4	33	63,5
Уровень значимости / Significance level (p)	0,284			
	Женщины / Female			
AA	1	6,7	4	8,0
AG	2	13,3	17	34,0
GG	12	80,0	29	58,0
Уровень значимости / Significance level (p)	0,273			

Примечание. n – число индивидов.
Note. n – the number of individuals.

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма rs3746444 гена *MIR499A* у лиц в возрасте 55 лет и старше

Table 2

Genotype frequencies of the rs3746444 polymorphism of *MIR499A* gene in persons aged 55 years and older

Генотип / Genotype	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	n	%	n	%
AA	0	0	7	8,3
AG	18	34,6	27	32,1
GG	34	65,4	50	59,5
Уровень значимости / Significance level (p)	0,102			
	Мужчины / Male			
AA	0	0	3	7,7
AG	16	37,2	12	30,8
GG	27	62,8	24	61,5
Уровень значимости / Significance level (p)	0,169			
	Женщины / Female			
AA	0	0	4	8,9
AG	2	22,2	15	33,3
GG	7	77,8	26	57,8
Уровень значимости / Significance level (p)	0,453			

Примечание. n – число индивидов.
Note. n – the number of individuals.

(увеличена более чем в 100 раз, $p < 0,001$), тогда как у здоровых людей из контрольной группы и пациентов с гипертензией она почти не определяется [11].

Тонкие механизмы влияния изменения структуры гена, кодирующего miR-499a, и, в частности, rs3746444, на прогрессирование атеросклероза пока не изучены. Возможно, это связано с изменением функциональных свойств miR-499a, экспрессия которой столь сильно повышается при ишемии миокарда. А может быть, rs3746444 играет заметную роль в прогрессировании атеросклероза за счет влияния на последовательности гена *MYH7B* (интрон) и гена *MIR499B*. В недавнем метаанализе исследований, отобранных из баз данных PubMed, EMBASE, ISI Web of Science и Scopus, оценили связи между полиморфизмами miРНК и предрасположенностью к ИМ: 2507 пациентов с ИМ и 3796 здоровых людей в контрольной группе, 9 генов *miРНК*, содержащих 11 различных локусов: *miR-149* (rs71428439 и rs2292832), *miR-126* (rs4636297 и rs1140713), *miR-146a* (rs2910164), *miR-218* (rs11134527), *miR-196a2* (rs11614913), *miR-499* (rs3746444), *miR-27a* (rs895819), *miR-26a-1* (rs7372209) и *miR-100* (rs1834306). Установлено, что *miR-146a* rs2910164 и *miR-499* rs3746444 имеют значительную связь с предрасположенностью к инфаркту миокарда (rs2910164: GG/CC, ОШ 1,40, 95 % ДИ 1,05–1,74, $p < 0,001$; rs3746444: AA + AG/GG, ОШ 2,04, 95 % ДИ 1,37–2,70, $p < 0,001$) [5].

По результатам настоящего исследования обнаружено, что ассоциация rs3746444 с прогрессированием атеросклероза не зависит от пола, но зависит от возраста – влияние становится заметным после 55 лет.

Частоты генотипов полиморфизма rs6922269 гена *MTHFD1L* находятся в равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,116$). По частотам генотипов rs6922269 гена *MTHFD1L* получены статистически значимые различия между группой с прогрессирующим атеросклерозом и контролем (табл. 3). Шанс обнаружить носительство гетерозиготного генотипа AG у пациентов основной группы существенно меньше, чем у лиц группы сравнения; у женщин найдено накопление генотипа GG в группе с прогрессирующим атеросклерозом (см. табл. 3).

Проведение этого исследования было необходимо в связи с разноречивыми данными литературы по ассоциациям данного однонуклеотидного полиморфизма с ИБС. Одно из первых исследований, в которых идентифицировали ассоциацию аллеля А rs6922269 гена *MTHFD1L* с ИБС, выполнили в Западной Европе (1926 пациентов с ИБС и 2938 пациентов в контроле) с

Таблица 3

Частоты генотипов полиморфизма rs6922269 гена *MTHFD1L* в исследуемых группах

Table 3

Genotype frequencies of the rs6922269 polymorphism of the *MTHFD1L* gene in the studied groups

Генотип / Genotype	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
AA	7	7,0	5	4,9
AG	35	35,0	51	50,0
GG	58	58,0	46	45,1
Достоверность различий / Significance (<i>p</i>)	0,097			
AG	35	35,0	51	50,0
AA + GG	65	65,0	51	50,0
ОШ	0,538; $p = 0,034$			
95 % ДИ ОШ	0,306–0,948			
	Мужчины / Male			
AA	7	8,2	3	5,8
AG	31	36,5	24	46,2
GG	47	55,3	25	48,1
Достоверность различий / Significance (<i>p</i>)	0,511			
	Женщины / Female			
AA	0	0	2	4,0
AG	4	26,7	27	54,0
GG	11	73,3	21	42,0
Достоверность различий / Significance (<i>p</i>)	0,095			
GG	11	73,3	21	42,0
AA + AG	4	26,7	29	58,0
ОШ	3,798; $p = 0,042$			
95 % ДИ ОШ	1,061–13,587			

Примечание. *n* – число индивидов.

Note. *n* – the number of individuals.

репликацией на независимых выборках (875 пациентов с инфарктом миокарда и 1644 человека в контрольной группе) [6]. Однако в последующих исследованиях, в том числе проведенных в Англии, Австрии и Нидерландах, такой ассоциации не обнаружили [12–14]. В Чехии при сравнении контроля с ИБС тоже не выявили различий в частоте генотипов и аллелей rs6922269, так же как и ассоциаций этого ВНП с классическими факторами риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, сахарный диабет) в контрольной группе. Однако при 7-летнем проспективном наблюдении сердечно-сосудистая смертность у мужчин –

носителей генотипа АА, была достоверно выше (ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,40–4,55, $p < 0,001$) [15].

В 2011 г. в США решили проверить новые гены-кандидаты, найденные при полногеномных ассоциативных исследованиях, на связь со смертностью после острого коронарного синдрома. Авторы исследовали 95 полиморфизмов в 69 генах. На первом этапе работы обследовали 811 пациентов, на втором реплицировали результаты на большой когорте лиц с ИМ ($n = 2284$), с анализом выживаемости по методу Каплана – Мейера. На третьем этапе дополнительно проверили обнаруженные ассоциации у 6086 пациентов с ИБС. После поправки на влияние других факторов риска острого коронарного синдрома из 95 ОНП, протестированных у 811 пациентов, только ассоциация с rs6922269 в гене *MTHFD1L* осталась статистически значимой, с риском смертности, повышенным в 2,6 раза ($p = 0,007$). Рецессивный генотип АА имел пограничную значимость при анализе всей объединенной когорты с поправкой по возрасту и расе ($n = 3095$; $p = 0,052$), но этот результат не был подтвержден в независимых когортах ($n = 6086$) [16]. В Новосибирске также не получена значимая ассоциация с генотипом АА и аллелем А, хотя последний был ассоциирован с ИБС в Западной Европе [6].

Условно протективная роль в отношении ИМ гетерозиготного генотипа АG обнаружена в Ливане (ОШ 0,68; $p = 0,0035$) [17]. В Новой Зеландии в проспективном исследовании показали, что генотипы rs6922269 гена *MTHFD1L* связаны с исходным уровнем активного витамина В12 и могут быть маркерами прогноза выживаемости у пациентов с установленной ИБС. То есть подтвердилась гипотеза авторов, что уровни гомоцистеина и активного витамина В12 в плазме будут нарушены у пациентов с генотипом высокого риска АА rs6922269, что отражает роль *MTHFD1L* в метаболизме фолиевой кислоты [18]. Результаты настоящего исследования соответствуют полученным в Ливане, где гетерозиготный генотип оказался протективным в отношении ИМ, а оба гомозиготных, наоборот, преобладают в группе с прогрессирующим атеросклерозом, что не согласуется с данными исследований на выборках из Западной Европы и Новой Зеландии. Различия могут объясняться целым рядом факторов: разные группы сцепления, разный профиль множества других факторов риска, различия в диете и в том числе в уровне витамина В12 и фолиевой кислоты, а соответственно, и гомоцистеина, и темпов прогрессирования атеросклероза. Хотя нельзя исключить и влияние разных подходов к формированию исследуемых групп. Поэтому для

получения более надежных оценок ассоциации rs6922269 с прогрессирующим атеросклерозом в европеоидной популяции Сибири необходимы дополнительные независимые исследования на больших группах.

Вклад другого гена (*MTHFR*), вовлеченного в обмен фолатов и гомоцистеина, в развитие тромбозов глубоких вен нижних конечностей ранее также был показан на жителях Новосибирска. В группе пациентов с данным заболеванием, поступивших в хирургический стационар, не удалось обнаружить значимого повышения частоты носительства мутантных аллелей в генах *FII* (G20210A) и *FV* (A506G), но при этом выявлено достоверное 3-кратное увеличение частоты носительства генотипа ТТ полиморфизма С677Т (rs1801133) гена *MTHFR*, которая была еще выше у мужчин в возрасте 50 лет и старше [19]. Можно предположить, что имеет место недооценка нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири, обусловленных большим дефицитом фолиевой кислоты в рационе питания, который усугубляется на фоне неблагоприятных наследственных особенностей.

Заключение

Носительство генотипа АА rs3746444 гена *MIR499A* является условно протективным фактором в отношении развития прогрессирующего атеросклероза у лиц в возрасте 55 лет и старше. Носительство генотипа АG полиморфизма rs6922269 гена *MTHFD1L* ассоциировано со снижением вероятности развития прогрессирующего атеросклероза у пациентов с ИБС.

Список литературы / References

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra 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]. *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 so-

- cieta e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). doi: 10.1714/2729.27821. PMID: 28714997.
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 May; 35 (5): 1123–1133. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305324. Epub 2015; Mar 19. PMID: 25792445; PMCID: PMC4415167.
 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 Feb 19; 118 (4): 535–546. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956.
 4. Ahmadi A., Narula J. Precluding Revascularization in Stable Coronary Disease: The Power of Double Negatives. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018 Oct 16; 72 (16): 1936–1939. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1040. PMID: 30309471.
 5. Yang Y., Shi X., Du Z., Zhou G., Zhang X. Associations between genetic variations in microRNA and myocardial infarction susceptibility: a meta-analysis and systematic review. *Herz.*, 2021 Dec 8. English. doi: 10.1007/s00059-021-05086-3. Epub ahead of print. PMID: 34878577.
 6. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H.; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007 Aug 2; 357 (5): 443–453. doi: 10.1056/NEJMoa072366. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17634449; PMCID: PMC2719290.
 7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs3746444
 8. <http://omim.org/>
 9. Agiannitopoulos K., Samara P., Papadopoulou M., Efthymiadou A., Papadopoulou E., Tsaousis G.N., Mertzanos G., Babalis D., Lamnissou K. miRNA polymorphisms and risk of premature coronary artery disease. *Hellenic J. Cardiol.*, 2021; 62 (4): 278–284. doi: 10.1016/j.hjc.2020.01.005
 10. Chen W., Shao D., Gu H., Gong J., Zhang J. Hsa-miR-499 rs3746444 T/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a chinese population. *Acta Cardiol. Sin.*, 2017; 33 (1): 34–40. doi: 10.6515/acs20160303a
 11. Fawzy M.S., Toraih E.A., Hamed E.O., Hussein M.H., Ismail H.M. Association of miR-499a expression and seed region variant (rs3746444) with cardiovascular disease in Egyptian patients. *Acta Cardiol.*, 2018 Apr; 73 (2): 131–140. doi: 10.1080/00015385.2017.1351243
 12. Cunnington M.S., Mayosi B.M., Hall D.H., Avery P.J., Farrall M., Vickers M.A., Watkins H., Keavney B. Novel genetic variants linked to coronary artery disease by genome-wide association are not associated with carotid artery intima-media thickness or intermediate risk phenotypes. *Atherosclerosis*, 2009 Mar; 203 (1): 41–44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.025
 13. Haver V.G., Verweij N., Kjekshus J., Fox J.C., Wedel H., Wikstrand J., van Gilst W.H., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., van der Harst P. The impact of coronary artery disease risk loci on ischemic heart failure severity and prognosis: association analysis in the COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure (CORONA). *BMC Med. Genet.*, 2014; 15: 140. doi: 10.1186/s12881-014-0140-3
 14. Muendlein A., Saely C.H., Rhomberg S., Sonderegger G., Loacker S., Rein P., Beer S., Vonbank A., Winder T., Drexel H. Evaluation of the association of genetic variants on the chromosomal loci 9p21.3, 6q25.1, and 2q36.3 with angiographically characterized coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2009; 205 (1): 174–180. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.035
 15. Hubacek J.A., Staněk V., Gebauerová M., Poledne R., Aschermann M., Skalická H., Matoušková J., Kruger A., Pěnička M., Hrabáková H., Veselka J., Hájek P., Lánská V., Adámková V., Piťha J. Rs6922269 marker at the MTHFD1L gene predict cardiovascular mortality in males after acute coronary syndrome. *Mol. Biol. Rep.*, 2015 Aug; 42 (8): 1289–1293. doi: 10.1007/s11033-015-3870-1
 16. Morgan T.M., House J.A., Cresci S., Jones P., Allayee H., Hazen S.L., Patel Y., Patel R.S., Eapen D.J., Waddy S.P., Quyyumi A.A., Kleber M.E., März W., Winkelmann B.R., Boehm B.O., Krumholz H.M., Spertus J.A. Investigation of 95 variants identified in a genome-wide study for association with mortality after acute coronary syndrome. *BMC Med. Genet.*, 2011 Sep 29; 12: 127. doi: 10.1186/1471-2350-12-127
 17. Saade S., Cazier J.B., Ghassibe-Sabbagh M., Youhanna S., Badro D.A., Kamatani Y., Hager J., Yereztzian J.S., El-Khazen G., Haber M., Salloum A.K., Douaihy B., Othman R., Shasha N., Kabbani S., Bayeh H.E., Chammas E., Farrall M., Gauguier D., Platt D.E., Zalloua P.A.; FGENTCARD consortium. Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease. *PLoS One*, 2011; 6 (12): e29427. doi: 10.1371/journal.pone.0029427
 18. Palmer B.R., Slow S., Ellis K.L., Pilbrow A.P., Skelton L., Frampton C.M., Palmer S.C., Troughton R.W., Yandle T.G., Doughty R.N., Whalley G.A., Lever M., George P.M., Chambers S.T., Ellis C., Richards A.M., Cameron V.A. Genetic polymorphism rs6922269 in the MTHFD1L gene is associated with survival and baseline active vitamin B12 levels in post-acute coronary syndromes patients. *PLoS One*, 2014 Mar 11; 9 (3): e89029. doi: 10.1371/journal.pone.0089029
 19. Rovenskikh D.N., Maksimov V.N., Tatarnikova N.P., Usov S.A., Voevoda M.I. The role of molecular genetic factors in the risk of developing acute deep vein thrombosis of the lower extremities. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012; 32 (4): 90–94. (In Russ.) Ровенских Д.Н., Максимов В.Н., Татарникова Н.П., Усов С.А., Воевода М.И. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *Бюл. СО РАМН*, 2012; 32 (4): 90–94.

Сведения об авторах:

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Ольга Михайловна Пархоменко, зам. главного врача по терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4736-6491, e-mail: parh.om@mail.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; кардиолог и куратор отделения для лечения больных острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Анна Александровна Гуражева, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna1@mail.ru

Софья Владимировна Максимова, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Новосибирск, Россия, e-mail: 99naruto@mail.ru

Анастасия Андреевна Иванова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, 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, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Olga M. Parkhomenko, deputy chief physician for therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4736-6491, e-mail: parh.om@mail.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor of department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Anna A. Gurazheva, junior researcher, laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1547-624X, e-mail: annapalna1@mail.ru

Sofya V. Maksimova, 5th year student of the faculty of pediatrics, Novosibirsk, Russia, e-mail: 99naruto@mail.ru

Anastasiya A. Ivanova, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Статья поступила 04.05.2022

После доработки 18.05.2022

Принята к печати 25.05.2022

Received 04.05.2022

Revision received 18.05.2022

Accepted 25.05.2022

