








DOI 10.18699/vjgb-24-87

## Полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы, апоптоза и воспаления как потенциальные предикторы инфаркта миокарда

Т.Р. Насибуллин , В.В. Эрдман , Я.Р. Тимашева , И.А. Туктарова , А.А. Петинцева <sup>1,2</sup>, Г.Ф. Корытина 

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

 nasibullintr@yandex.ru

**Аннотация.** Инфаркт миокарда (ИМ) – многофакторное полигенное заболевание, развивающееся в результате сложного взаимодействия многочисленных генетических факторов и внешней среды. Соответственно, вклад каждого из них по отдельности, как правило, невелик и может существенно зависеть от состояния других сопутствующих факторов. Цель исследования – поиск информативных предикторов развития ИМ на основе полигенного анализа полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты – *PON1* (rs662), *PON2* (rs7493), *CAT* (rs1001179), *MSRA* (rs10098474), *GSTP1* (rs1695); апоптоза – *CASP8* (rs3834129), *TP53* (rs1042522), *BCL2* (rs12454712); воспаления *CRP* (rs1205), *CX3CR1* (rs3732378), *IL6* (rs1800795), *CCL2* (rs1024611). В работе использованы образцы: 591 – ДНК (280 больных, перенесших ИМ в возрасте от 30 до 60 лет, средний возраст  $46.02 \pm 6.17$ ; 311 – контроль, возраст от 30 до 62 лет, средний возраст  $44.65 \pm 7.07$ ). Все участники исследования – мужчины, татары по этнической принадлежности. С помощью логистического регрессионного анализа с учетом различных моделей выявлены ассоциации с ИМ полиморфных вариантов генов *CX3CR1* (rs3732378) (сверхдоминантная модель – G/G+A/A vs A/G  $P = 0.0002$ , OR = 1.9), *MSRA* (rs10098474) (доминантная модель – T/T vs T/C+C/C  $P = 0.015$ , OR = 1.51), *CCL2* (rs1024611) (рецессивная модель –  $P = 0.0007$  – A/A+A/G vs G/G OR = 2.63), *BCL2* (rs12454712) (лог-аддитивная модель – аллель \*C,  $P = 0.005$ , OR = 1.38). С применением метода Монте-Карло и цепей Маркова (APSampler) получены сочетания аллелей/генотипов изученных полиморфных локусов, ассоциированных с высоким риском ИМ, в составе которых, помимо обнаруженных в ходе анализа ассоциаций ИМ и отдельных полиморфных вариантов, присутствуют полиморфные варианты генов *CASP8*, *TP53*, *CAT*, *PON2*, *CRP*, *IL6*, *GSTP1*. Среди этих сочетаний проведен попарный анализ возможного нелинейного взаимодействия между выявленными комбинациями аллелей/генотипов, который показал синергетические взаимодействия полиморфных вариантов *CX3CR1*\*A/G и *CASP8*\*I/I, *MSRA*\*C и *CRP*\*C, *CAT*\*C/T и *MSRA*\*C, *CAT*\*C/T и *CX3CR1*\*A, способствующие развитию ИМ. На основе полученных результатов с использованием многофакторного логистического регрессионного анализа построена предиктивная модель для оценки риска развития ИМ, предсказательная способность которой достигла значения AUC = 0.71 (AUC (area under curve) – площадь под кривой при ROC-анализе).

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; окислительный стресс; апоптоз; воспаление.

**Для цитирования:** Насибуллин Т.Р., Эрдман В.В., Тимашева Я.Р., Туктарова И.А., Петинцева А.А., Корытина Г.Ф. Полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы, апоптоза и воспаления как потенциальные предикторы инфаркта миокарда. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(7):792-800. DOI 10.18699/vjgb-24-87

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00179 (<https://rscf.ru/project/24-25-00179/>) с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и комплекса оборудования для исследования нуклеиновых кислот «КОДИНК» (УНУ «КОДИНК») (ИБГ УФИЦ РАН).

## Polymorphic variants of the genes for enzymes of the antioxidant system, apoptosis and inflammation as potential predictors of myocardial infarction

T.R. Nasibullin , V.V. Erdman , Y.R. Timasheva , I.A. Tuktarova , A.A. Petinseva <sup>1,2</sup>, G.F. Korytina 

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

 nasibullintr@yandex.ru

**Abstract.** Myocardial infarction (MI) is a multifactorial polygenic disease that develops as a result of a complex interaction of numerous genetic factors and the external environment. Accordingly, the contribution of each of them separately is usually not large and may significantly depend on the state of other accompanying factors. The purpose of the study was

to search for informative predictors of MI risk based on polygenic analysis of polymorphic variants of (1) the antioxidant defense enzyme genes *PON1* (rs662), *PON2* (rs7493), *CAT* (rs1001179), *MSRA* (rs10098474) and *GSTP1* (rs1695); (2) the apoptosis genes *CASP8* (rs3834129), *TP53* (rs1042522) and *BCL2* (rs12454712); and (3) the inflammation genes *CRP* (rs1205), *CX3CR1* (rs3732378), *IL6* (rs1800795) and *CCL2* (rs1024611). 591 DNA samples were used in the study (280 patients with the onset at 30 to 60 years, with an average age of  $46.02 \pm 6.17$ , and 311 control subjects aged 30 to 62, with an average age of  $44.65 \pm 7.07$ ). All the participants were male and Tatars by ethnicity. The logistic regression analysis with various models demonstrated associations with MI of polymorphic variants of the genes *CX3CR1* (rs3732378) (overdominant model – G/G + A/A vs A/G  $P = 0.0002$ , OR = 1.9), *MSRA* (rs10098474) (dominant model – T/T vs T/C + C/C  $P = 0.015$ , OR = 1.51), *CCL2* (rs1024611) (recessive model – P = 0.0007 – A/A + A/G vs G/G OR = 2.63), *BCL2* (rs12454712) (log-additive model – \*C allele,  $P = 0.005$ , OR = 1.38). Using the Monte Carlo method and Markov chains (APSampler), combinations of alleles/genotypes of the studied polymorphic loci associated with a high risk of MI were obtained, which, in addition to those identified during single-locus analysis, contained polymorphic variants of the genes *CASP8*, *TP53*, *CAT*, *PON2*, *CRP*, *IL6*, *GSTP1*. Among the combinations obtained, a pairwise analysis of possible non-linear interactions between the identified combinations of alleles/genotypes was carried out, which showed synergistic interactions of the polymorphic variants *CX3CR1*\*A/G and *CASP8*\*I/I, *MSRA*\*C and *CRP*\*C, *CAT*\*C/T and *MSRA*\*C, *CAT*\*C/T and *CX3CR1*\*A contributing to the development of MI. Based on the results obtained using multivariate logistic regression analysis, a predictive model was built to assess the risk of developing MI, the predictive ability of which reached the value AUC = 0.71 (AUC – area under the curve in ROC analysis).

**Key words:** myocardial infarction; oxidative stress; apoptosis; inflammation.

**For citation:** Nasibullin T.R., Erdman V.V., Timasheva Y.R., Tuktarova I.A., Petinseva A.A., Korytina G.F. Polymorphic variants of the genes for enzymes of the antioxidant system, apoptosis and inflammation as potential predictors of myocardial infarction. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(7):792-800. DOI 10.18699/vjgb-24-87

## Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) – один из наиболее тяжелых клинических вариантов ишемической болезни сердца (ИБС) – значительно сокращает продолжительность и качество жизни (Шальнова и др., 2022; Сабгайда и др., 2023). В связи с этим анализ факторов, способствующих развитию ИМ, является важной задачей для профилактики этого заболевания. Отягощенный семейный анамнез относится к основным независимым факторам риска, что подтверждено результатами широкомасштабных проспективных исследований (Colditz et al., 1991; Assmann et al., 2002).

В настоящее время идет активное изучение молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к ИМ. С помощью полногеномного анализа ассоциаций выявлено значительное количество полиморфных вариантов, связанных с ИБС в целом и ИМ в частности. В то же время отмечается слабая воспроизводимость полученных результатов, кроме того, несмотря на значительные успехи в поиске генетических вариантов, ассоциированных с исследуемой патологией, они не привели к прогрессу в прогнозировании заболевания.

Инфаркт миокарда относится к многофакторным полигенным заболеваниям, развитие которых обусловлено множеством сложно взаимодействующих генетических факторов и факторов внешней среды. Роль отдельных факторов, как правило, невелика, более того, она может существенно варьировать, в зависимости от окружения (Domingo et al., 2019). В связи с этим перспективным направлением представляется анализ ассоциаций сочетаний полиморфных вариантов с изучаемым полигенным признаком. При этом, поскольку увеличение количества элементов, составляющих сочетание, сопровождается экспоненциальным ростом возможных комбинаций и, как следствие, снижением частоты их встречаемости, более рациональным представляется ограничивать количество переменных на основе уже известных данных о патогенезе заболевания либо включать в анализ полиморфные

варианты, которые, по результатам полногеномных исследований, ассоциированы с изучаемым фенотипом.

Известно, что активные формы кислорода, образующиеся в ходе различных окислительно-восстановительных реакций, способны оказывать повреждающее воздействие на клеточные структуры, инициировать окисление липидов, белков, нуклеиновых кислот (Batty et al., 2022). В зависимости от силы воздействия они могут выступать инициаторами процессов либо воспаления, либо апоптоза, которые играют важную роль в развитии атеросклероза.

Цель настоящего исследования – комплексный анализ полиморфных вариантов генов, ферментов антиоксидантной защиты, воспаления и апоптоза (табл. 1) как потенциальных предикторов риска развития инфаркта миокарда.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы ДНК неродственных между собой больных, перенесших крупноочаговый ИМ в возрасте от 30 до 60 лет ( $N = 280$ , средний возраст  $46.02 \pm 6.17$ ). Все больные находились на лечении в Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы.

Диагноз ИМ устанавливался на основании критериев АНА/ESC 2012 г. с применением современных инструментальных и биохимических методов, включая ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, определение маркеров некроза миокарда и показателей липидного спектра. Из исследования исключались больные с эндокринной патологией, другими сопутствующими тяжелыми хроническими заболеваниями. Контрольную группу составили неродственные между собой лица в возрасте от 30 до 62 лет ( $N = 311$ , средний возраст  $44.65 \pm 7.07$ ) без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Все участники исследования – мужчины, татары по этнической принадлежности, проживающие в г. Уфе, Республика Башкортостан. Исследование одобрено комитетом по этике Института биохимии и генетики –

**Таблица 1.** Перечень включенных в исследование полиморфных вариантов и их локализация

Полиморфный маркер	Хромосомная локализация (GRCh38.p14)	Ген, локализация	Продукт гена
rs1205 g.159712443C>T, 2042C>T	1:159712443	<i>CRP</i> 3'-нетранслируемый регион	C-реактивный белок
rs3834129 g.201232809_201232814del, -654(6)I/D	2:201232809-201232814	<i>CASP8</i> промотор	Каспаза 8
rs3732378 g.39265671G>A, c.935C>T, T280M	3:39265671	<i>CX3CR1</i> 2 экзон	Рецептор к фракталкину
rs1800795 g.22727026C>G, -174C>G	7:22727026	<i>IL6</i> промотор	Интерлейкин 6
rs662 g.95308134T>C, c.575A>G, Q192R	7:95308134	<i>PON1</i> 6 экзон	Параоксоназа 1
rs7493 g.95405463G>C, c.932C>G, S311C	7:95405463	<i>PON2</i> 9 экзон	Параоксоназа 2
rs10098474 g.10054107C>T, -410C>T	8:10054107	<i>MSRA</i> промотор	Метионин сульфоксид редуктаза A
rs1001179 g.34438684C>T, -262C>T	11:34438684	<i>CAT</i> промотор	Каталаза
rs1695 g.67585218A>G c.313A>G I105V	11:67585218	<i>GSTP1</i> 5 экзон	Глутатион S трансфераза P1
rs1042522 g.7676154G>C, c.98C>G, P72R	17:7676154	<i>TP53</i> 4 экзон	Транскрипционный фактор p53
rs1024611 g.34252769A>G, -2518A>G	17:34252769	<i>CCL2</i> 5'-конец	Хемокин CCL2
rs12454712 g.63178651T>C	18:63178651	<i>BCL2</i> 2 интрон	Ингибитор апоптоза BCL2

обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН (протокол № 14 от 02.12.2010). От всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования.

ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного варианта rs3834129(*CASP8*) проводили с помощью ПЦР с последующим разделением полученных фрагментов в 7 % полиакриламидном геле. Для анализа остальных полиморфных маркеров использовали аллель-специфичную ПЦР, с последующим анализом полученных фрагментов в 2 % агарозном геле. Подбор праймеров осуществляли с помощью базы данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и онлайн-ресурса (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Последовательности праймеров и размеры фрагментов представлены в табл. 2.

Статистический анализ отдельных полиморфных вариантов выполняли с помощью средств языка программирования R и пакета SNPAssoc. Для анализа отклонения

полученных частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга применяли точный тест Фишера. При поиске ассоциаций с заболеванием использовали логистический регрессионный анализ с учетом пяти возможных моделей наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной). Лучшую модель выбирали по информационному критерию Акаике. Полиморфный маркер считали ассоциированным с признаком при  $P < 0.05$ .

Поиск сочетаний аллелей генотипов, ассоциированных с заболеванием, проводили с использованием метода Монте-Карло и цепей Маркова с помощью программного обеспечения APSampler (Favorov et al., 2005). Критериями отбора найденных сочетаний были  $P < 0.05$  после процедуры Бенджамини–Хохберга (FDR) и  $OR < 0.3$  ( $OR$  – отношение шансов odds ratio) (для протективных маркеров) или  $OR > 3$  (для маркеров повышенного риска).

Для выявления возможного нелинейного взаимодействия (синергии) между двумя элементами найденных

**Таблица 2.** Последовательности праймеров и размеры амплифицированных фрагментов

Маркер	Праймеры	Аллели (размер фрагментов, п. о.)
rs1205*CRP	F 5'-aga aaa cag ctt gga ctc act ca-3' R 5'-tga gag gac gtg aac ctg gg-3' C 5'-cca gtt tgg ctt ctg tcc tga c-3' T 5'-ttg cca cat gga gag aga cta-3'	BK* (235) *T (195) *C (85)
rs3834129*CASP8	F 5'-ggt ccc cgc tgt taa cat ttt gat-3' R 5'-ccg agg aag gca ctg aga cg-3'	*D (126) *I (132)
rs3732378*CX3CR1	F 5'-tgc tgc tca gaa cac ttc ca-3' R 5'-cct tct ggt ggt cat cgt gt-3' A 5'-caa caa tgg cta aat gca atc a-3' G 5'-ccc tca gtg tga ctg aga c-3'	BK (323) A (163) G (201)
rs1800795*IL6	F 5'-ctt cgt gca tga ctt cag ctt-3' R 5'-gag act cat ggg aaa atc cca ca-3' C 5'-ccc cta gtt gtg tct tgt c-3' G 5'-aat gtg acg tcc ttt agt atc-3'	BK (279) *G (179) *C (139)
rs662*PON1	F 5'-cta gca cga agg ctc cat cc-3' R 5'-cca cta cat ttc aga gag ttc aca-3' G 5'-ccc aaa tac atc tcc cag cat c-3' A 5'-tat ttt ctt gac ccc tac tta ca-3'	BK (351) G (222) A (173)
rs7493*PON2	F 5'-cat gtc ccc tta atc agt gtg-3' R 5'-tga gca gct tcc cat cat aca-3' C 5'-tag tca ctg tag gct tct gag-3' G 5'-ccg cat cca gaa cat tca atg-3'	BK (224) C (152) G (113)
rs10098474*MSRA	F 5'-cct tgct ccc gta ttt tgg c-3' R 5'-cct gtc gta cga agt acg tg-3' C 5'-gtc ctc ttc tat ctt act gag c-3' T 5'-cga ctt cgc agt tta gca gta-3'	BK (337) T (243) C (136)
rs1001179*CAT	F 5'-ata gct atg gag cgc aag gc-3' R 5'-ggc ctg aag acc gga gat ac-3' C 5'-gcc ctg ggt tcg gct atc-3' T 5'-gcc ctg ggt tcg gct att-3'	BK (236) C,T (117)**
rs1695*GSTP1	F 5'-tct cat cct tcc acg cac at-3' R 5'-caa gcc acc tgag ggg taa g-3' A 5'-gtt ggt gta gat gag gga gat-3' G 5'-gac ctc cgc tgc aaa tac g-3'	BK (333) G (132) A (240)
rs1042522*TP53	F 5'-tca ccc atc tac agt ccc cct-3' R 5'-ata cgg cca ggc att gaa gt-3' C 5'-cca gag gct gct ccc gc-3' G 5'-tgg tgc agg ggc ctc cc-3'	BK (345) G (149) C (229)
rs1024611*CCL2	F 5'-cgg gcc cag tat ctg gaa tg-3' R 5'-ctg gaa agt gac ttg gcc ttt g-3' G 5'-gaa agt ctt ctg gaa agt gac-3' A 5'-agt ggg agg cag aca gct a-3'	BK (273) G (201) A (111)
rs12454712*BCL2	F 5'-ctt cct ggt ttc ttt gcc agg-3' R 5'-atc act cct caa agg cgc ag-3' T 5'-gcc cca gac tca ctt gcgt-3' C 5'-ggt gtt gca aca tcc atc acg-3'	BK (306) T (200) C (145)

\* BK – внутренний контроль.

\*\* Сначала проводилось тестирование на наличие редкого аллеля \*T, затем при положительном тесте проба тестировалась на наличие аллеля \*C.

сочетаний рассчитывали показатель SF (synergy factor) (Cortina-Borja al., 2009). Фактор синергии рассматривался как значимый, если при  $P < 0.05$  и значение 95 % CI для SF не пересекало 1. При построении предиктивных моделей (с помощью SPSS v. 22) использовали метод многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением переменных, в качестве которых были изученные полиморфные варианты с учетом выбранной оптимальной модели и парные сочетания со значимым показателем SF.

## Результаты

Результаты анализа распределения частот генотипов изученных полиморфных вариантов представлены в табл. 3. В контрольной группе все полученные распределения частот генотипов исследованных локусов соответствуют равновесному распределению Харди–Вайнберга.

Анализ ассоциаций полиморфных локусов с ИМ выявил статистически значимые результаты для полиморфных вариантов генов *CX3CR1* (rs3834129), *MSRA* (rs10098474),

**Таблица 3.** Распределение частот генотипов по изученным полиморфным вариантам и результаты анализа ассоциаций с инфарктом миокарда

Ген, маркер	Генотип	Контроль N (%)	Больные N (%)	P*	Результаты логистического анализа		
					Модель**	P	OR 95 % CI
CRP rs1205	C/C	98 (32.67)	81 (28.93)	0.906	Рецессивная – C/C+C/T vs T/T	0.099	1.4 0.94–2.08
	C/T	146 (48.67)	131 (46.79)				
	T/T	56 (18.67)	68 (24.29)				
CASP8 rs3834129	I/I	124 (39.87)	102 (36.43)	0.47	Доминантная – I/I vs I/D+D/D	0.39	1.16 0.83–1.61
	I/D	140 (45.02)	132 (47.14)				
	D/D	47 (15.11)	46 (16.43)				
CX3CR1 rs3732378	G/G	215 (70.49)	156 (55.71)	0.099	Сверхдоминантная – G/G+A/A vs A/G	0.0002	1.9 1.35–2.67
	A/G	77 (25.25)	112 (40)				
	A/A	13 (4.26)	12 (4.29)				
IL6 rs1800795	C/C	38 (12.54)	26 (9.29)	0.326	Сверхдоминантная – G/G+C/C vs C/G	0.111	1.3 0.94–1.81
	C/G	151 (49.83)	158 (56.43)				
	G/G	114 (37.62)	96 (34.29)				
PON1 rs662	T/T	143 (46.58)	139 (50.18)	0.3	Лог-аддитивная – аллель *C (0, 1, 2)	0.259	0.87 0.68–1.11
	T/C	127 (41.37)	112 (40.43)				
	C/C	37 (12.05)	26 (9.39)				
PON2 rs7493	G/G	136 (44.88)	118 (44.36)	0.52	Рецессивная – G/G+G/C vs C/C	0.326	1.27 0.79–2.06
	G/C	130 (42.9)	108 (40.6)				
	C/C	37 (12.21)	40 (15.04)				
MSRA rs10098474	T/T	152 (50)	106 (39.85)	0.494	Доминантная – T/T vs T/C+C/C	0.015	1.51 1.08–2.11
	T/C	122 (40.13)	133 (50)				
	C/C	30 (9.87)	27 (10.15)				
CAT rs1001179	C/C	207 (70.65)	179 (66.54)	0.138	Лог-аддитивная – аллель *T (0, 1, 2)	0.277	1.18 0.88–1.57
	C/T	74 (25.26)	76 (28.25)				
	T/T	12 (4.1)	14 (5.2)				
GSTP1 rs1695	A/A	142 (48.46)	129 (47.78)	0.343	Рецессивная– A/A+A/G vs G/G	0.209	1.38 0.84–2.27
	A/G	119 (40.61)	102 (37.78)				
	G/G	32 (10.92)	39 (14.44)				
TP53 rs1042522	C/C	155 (50)	134 (53.17)	0.228	Лог-аддитивная – аллель *G (0, 1, 2)	0.405	0.9 0.7–1.16
	C/G	122 (39.35)	95 (37.7)				
	G/G	33 (10.65)	23 (9.13)				
CCL2 rs1024611	A/A	169 (54.34)	131 (46.79)	0.552	Рецессивная – A/A+A/G vs G/G	0.0007	2.63 1.47–4.72
	A/G	124 (39.87)	110 (39.29)				
	G/G	18 (5.79)	39 (13.93)				
BCL2 rs12454712	T/T	119 (38.26)	86 (30.71)	0.72	Лог-аддитивная – аллель *C (0, 1, 2)	0.005	1.38 1.1–1.73
	T/C	144 (46.3)	125 (44.64)				
	C/C	48 (15.43)	69 (24.64)				

\* Точный тест на соответствие равновесию Харди–Вайнберга для контрольной группы.

\*\* Модель выбирали по результатам информационного критерия Акаике.

*CCL2* (rs1024611) и *BCL2* (rs12454712). Следует отметить, что после введения поправки Бенджамини–Хохберга (множественных сравнений) значимыми остались лишь результаты для генов *CCL2* и *CX3CR1*.

С помощью программного обеспечения APSampler, использующего динамический метод Монте-Карло, нами проведен анализ возможных сочетаний изученных полигенных вариантов, ассоциированных с высоким рис-

ком ИМ. Выявлены сочетания с большими показателями OR и P, чем компоненты этих сочетаний (табл. 4). При этом в составе сочетаний встречаются не только варианты генов *CX3CR1*, *MSRA*, *CCL2* и *BCL2*, полученные в ходе анализа отдельных локусов, но и варианты генов *CRP*, *CASP8*, *PON2*, *CAT*, *IL6*, *GSTP1*, *TP53*.

Для выявления возможных нелинейных взаимодействий в обнаруженных сочетаниях мы провели расчет

**Таблица 4.** Сочетания аллелей/генотипов изученных полиморфных вариантов, ассоциированные с риском развития инфаркта миокарда

Сочетание	Контроль, %	Больные, %	<i>P</i>	<i>P</i> <sub>FDR</sub>	OR	95 % CI <sub>OR</sub>
<i>CAT</i> *C/T+ <i>MSRA</i> *C+ <i>CRP</i> *C+ <i>CX3CR1</i> *A	0.34	7.17	$5.91 \times 10^{-6}$	0.0117	22.48	2.99–169.1
<i>CX3CR1</i> *A/G+ <i>CASP8</i> *I/I	6.89	18.93	$8.70 \times 10^{-6}$	0.0142	3.16	1.85–5.39
<i>GSTP1</i> *G+ <i>MSRA</i> *C+ <i>CRP</i> *T+ <i>CASP8</i> *I+ <i>IL6</i> *C/G	3.42	13.64	$8.88 \times 10^{-6}$	0.0141	4.45	2.16–9.17
<i>PON2</i> *G+ <i>CAT</i> *T+ <i>MSRA</i> *C+ <i>CRP</i> *C+ <i>CX3CR1</i> *A	0.69	7.92	$9.47 \times 10^{-6}$	0.0146	12.39	2.88–53.39
<i>CAT</i> *T+ <i>MSRA</i> *T/C+ <i>CASP8</i> *D+ <i>BCL2</i> *C	1.71	10.19	$1.10 \times 10^{-5}$	0.0143	6.5	2.47–17.17
<i>MSRA</i> *C+ <i>CX3CR1</i> *A+ <i>TP53</i> *C/C+ <i>IL6</i> *C	2.00	10.71	$1.29 \times 10^{-5}$	0.0132	5.88	2.39–14.48
<i>CX3CR1</i> *A+ <i>CASP8</i> *I/I+ <i>TP53</i> *C+ <i>IL6</i> *C	0.33	13.10	$1.48 \times 10^{-5}$	0.0135	4.4	2.12–9.12
<i>PON2</i> *G/G+ <i>MSRA</i> *C+ <i>CX3CR1</i> *A+ <i>IL6</i> *C	1.68	9.77	$1.76 \times 10^{-5}$	0.014	6.32	2.39–16.72
<i>PON2</i> *G+ <i>CCL2</i> *G/G+ <i>CASP8</i> *D+ <i>IL6</i> *C	1.00	7.89	$3.27 \times 10^{-5}$	0.016	8.46	2.49–28.69
<i>CRP</i> *T+ <i>CCL2</i> *G/G+ <i>TP53</i> *C	1.34	8.33	$6.73 \times 10^{-5}$	0.0143	6.7	2.27–19.8
<i>CAT</i> *T+ <i>GSTP1</i> *A/A+ <i>MSRA</i> *C+ <i>CX3CR1</i> *A	0.34	5.70	$1 \times 10^{-4}$	0.0145	17.6	2.31–134.2

SF-фактора между всеми возможными парами локусов, входящими в состав. В результате анализа было получено пять статистически значимых пар: *CAT*\*T+*MSRA*\*C (SF = 2.57, 95 % CI<sub>SF</sub> 1.23–5.4, Z = 2.50, P = 0.01), *CAT*\*C/T+*CX3CR1*\*A (SF = 2.45, 95 % CI<sub>SF</sub> 1.08–5.56, Z = 2.15, P = 0.03), *CX3CR1*\*A/G+*CASP8*\*I/I (SF = 4.71, 95 % CI<sub>SF</sub> 2.22–10.01, Z = 4.03, P =  $5.6 \times 10^{-5}$ ), *CRP*\*T+*IL6*\*C/G (SF = 2.42, 95 % CI<sub>SF</sub> 1.19–4.94, Z = 2.44, P = 0.015), *MSRA*\*C+*CRP*\*C (SF = 2.56, 95 % CI<sub>SF</sub> 1.12–5.86, Z = 2.22, P = 0.027). Таким образом, результаты дают основание предполагать, что для перечисленных пар наблюдается синергетический эффект.

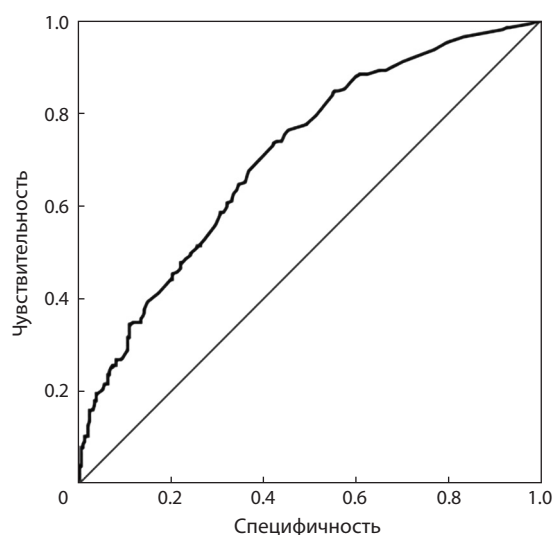
Далее для построения получения прогностической модели развития ИМ был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением наиболее значимых предикторов (в качестве предикторов выступали отдельные полиморфные варианты, а также выявленные в ходе SF-анализа значимые парные комбинации). Перечень предикторов, вошедших в конечную модель, представлен в табл. 5. Таким образом, нами получена модель для расчета генетического риска развития ИМ, которая, по результатам ROC-анализа, обладает достаточно высокой прогностической эффективностью (AUC = 0.71 P<sub>AUC</sub> =  $1.7 \times 10^{-16}$ ) (см. рисунок).

### Обсуждение

Основной целью данного исследования было выявление информационно значимых предикторов риска ИМ. Полученные нами результаты свидетельствуют об участии в формировании предрасположенности к ИМ генов, кодирующих белки, участвующие в воспалительном ответе, антиоксидантной защите и апоптозе, что согласуется с современными представлениями об этиопатогенезе ИБС. Действительно, следствие окислительного стресса – процессы перекисного окисления липидов, окисление белков, которые рассматриваются как факторы повреждения эндотелия сосудов, приводящих к активации процессов воспаления или апоптоза. Причем на ранних этапах атерогенеза апоптоз может рассматриваться как протективный фактор, тогда как на более поздних этапах апоптоз

**Таблица 5.** Коэффициенты уравнения логистической регрессии для многофакторной модели расчета генетического риска развития инфаркта миокарда

Предиктор	B	<i>P</i>	OR	95 % CI <sub>OR</sub>
<i>CCL2</i> *G/G	1.06	0.0023	2.89	1.46–5.71
<i>BCL2</i> *C (x0.1.2)	0.29	0.0300	1.33	1.03–1.73
<i>MSRA</i> *C+ <i>CRP</i> *C	0.71	0.0009	2.03	1.34–3.08
<i>CRP</i> *T/T	0.71	0.0063	2.04	1.22–3.39
<i>CASP8</i> *D	0.69	0.0028	1.99	1.27–3.12
<i>CX3CR1</i> *G/A+ <i>CASP8</i> *I/I	1.25	0.0003	3.50	1.76–6.95
<i>CRP</i> *T+ <i>IL6</i> *G/C	0.48	0.0172	1.61	1.09–2.38
<i>CAT</i> *C/T+ <i>CX3CR1</i> *A	0.72	0.0388	2.05	1.04–4.03
<i>CAT</i> *T+ <i>MSRA</i> *C	0.76	0.0020	2.15	1.32–3.49
Константа	-1.87	$9 \times 10^{-11}$	0.15	



ROC-анализ эффективности модели, построенной на основе генетических маркеров индивидуального риска развития инфаркта миокарда.

является фактором дестабилизации атеросклеротической бляшки и активации процессов тромбообразования – непосредственной причины развития инфаркта миокарда.

Фракталкин (CX3CL1) через свой рецептор (CX3CR1) на ранних стадиях атерогенеза запускает хемотаксис и адгезию моноцитов в области атеросклеротического повреждения (Schulz et al., 2007). Данный хемокин также оказывает антиапоптотическое действие на гладкомышечные клетки и моноциты, содействует пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, что способствует формированию и росту атеросклеротической бляшки (Liu et al., 2010). rs3732378 в гене *CX3CR1* определяет замену аминокислоты треонина на метионин. В работе (McDermott et al., 2003) показано, что рецептор с 280M (аллель \*A) менее эффективно связывается с фракталкином, т. е. аллель \*A рассматривался в качестве протективного фактора по отношению к атеросклерозу. В то же время если на ранних стадиях атерогенеза снижение активности системы CX3CL1-CX3CR1 тормозит развитие заболевания, то на более поздних стадиях этот же эффект может приводить к апоптозу моноцитов и пенистых клеток, прогрессированию заболевания и тромбозу (Landsman et al., 2009; Van Vré et al., 2012).

Протеаза CASP8 относится к цистеиновым протеазам, запускает каскад реакций, конечный итог которых – апоптоз клетки (Ho, Hawkins, 2005). В работе (Sun et al., 2007) показано, что делеция шести пар нуклеотидов в промоторной области гена *CASP8* (rs3834129) нарушает сайт связывания для стимулирующего протеина (sp1) и снижает транскрипционную активность гена. В этой же работе в опытах *in vivo* продемонстрировано, что вариант делеции 6N связан с более низкой апоптотической реактивностью Т-лимфоцитов при стимуляции раковыми клетками. Исходя из этого, выявленный нами вариант *CX3CR1*\*G/A+*CASP8*\*I/I может быть ассоциирован с повышенной апоптотической активностью и дестабилизацией атеросклеротической бляшки. В то же время для носителей аллеля rs3834129\*D снижение апоптотической активности на более ранних этапах атерогенеза может способствовать прогрессированию заболевания, что подтверждается результатами исследования данного полиморфного варианта на выборке из русской этнической группы из Новосибирска, где продемонстрирована связь генотипа \*D/D с прогрессирующим атеросклерозом (Максимов и др., 2022).

Каталаза относится к группе антиоксидантных ферментов, катализирует разложение образующего в процессах биологического окисления пероксида водорода на воду и молекулярный кислород, обеспечивает защиту клеток от повреждения продуктами свободно-радикального окисления. В работе (Yang et al., 2004) показано, что у мышей с ApoE-/- и повышенной экспрессией каталазы наблюдается замедление развития атеросклероза.

Сведения об ассоциации полиморфного варианта rs1001179\**CAT* с активностью фермента противоречивы. Так, для американцев европейского происхождения показана прямая корреляция активности каталазы аллелем \*C, причем различия в уровне активности каталазы существенно варьируют, в зависимости от уровня употребления фруктов и овощей (Ahn et al., 2006); у итальянцев, больных

хроническим лимфолейкозом, продемонстрировано, что для носителей аллеля \*T характерен более низкий уровень метилирования и более высокий уровень экспрессии гена *CAT* (Galasso et al., 2022). В работе (Ershova et al., 2016) на популяционных выборках из русских и бурят показано, что у носителей генотипа \*T/T обнаружены более низкие концентрации диеновых конъюгатов, чем у носителей аллеля \*C, что дает основания предполагать о большей активности каталазы для лиц с генотипом \*T/T.

Таким образом, обнаруженное нами сочетание *CAT*\*C/T+*CX3CR1*\*A может быть связано с более высокой активностью каталазы, одним из эффектов которой являются ингибирование пролиферации и индукция апоптоза гладкомышечных клеток сосудов (Brown et al., 1999) со стороны каталазы, и снижением ингибирующего воздействия на апоптоз гладкомышечных клеток со стороны фракталкина и его рецептора.

Метионин сульфоксид редуктаза А (MSRA) катализирует восстановление метионин сульфоксида в исходный метионин. Считается, что снижение активности MSRA приводит к снижению устойчивости клеток к окислительному стрессу. В работе (Xu et al., 2020) показана способность MSRA восстанавливать антиатерогенную функцию окисленных липопротеинов высокой плотности. Ранее нами было установлено, что генотип \*T/T полиморфного локуса rs10098474 в составе сочетания из полиморфных локусов генов *CAT* (rs1001179) и *GPX1* (rs1050450) чаще встречается среди лиц, достигших возраста старше 90 лет (Эрдман и др., 2021), что соответствует полученным нами результатам о негативном вкладе аллеля \*C в формирование наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда.

Согласно результатам ряда исследований, генотип \*T/T полиморфного варианта rs1205 (*CRP*) ассоциирован с более низким пониженным содержанием CRP в плазме крови для европейцев (Kolz et al., 2008), американцев европейского происхождения (Lange et al., 2006), жителей восточной Мексики (Reynoso-Vilalpando et al., 2021). CRP обладает выраженными провоспалительными эффектами: по данным (Pasceri et al., 2000), он стимулирует экспрессию молекул межклеточной адгезии хемокинов. В работе (Fujii et al., 2006) отмечено, что CRP может увеличивать выделение активных форм кислорода и индуцировать апоптоз прогениторных эндотелиальных клеток, что способствует эндотелиальной дисфункции.

В то же время отмечают и противоатерогенные свойства – CRP связывает модифицированные липопротеины низкой плотности (Tabuchi et al., 2007), как следствие, он может предотвращать образование пенистых клеток и ограничивать активацию комплемента. Также продемонстрировано, что CRP ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (Badimon et al., 2018). В полученной нами модели генотип \*T/T полиморфного варианта rs1205 является фактором риска ИМ, что согласуется с данными о протективных свойствах CRP. Нами было обнаружено также неблагоприятное синергетическое взаимодействие в сочетании *MSRA*\*C+*CRP*\*C. Вероятно, аллель \*C rs10098474 гена *MSRA* связан со снижением активности фермента и, как следствие, снижением устойчивости клеток к окислительному стрессу, тогда, как уже отмечалось,

что CRP способен увеличивать выделение активных форм кислорода, что может усиливать негативное влияние указанной комбинации.

Проатерогенная роль хемокина CCL2 (MCP1 – одного из основных факторов, обеспечивающих хемотаксис иммунокомпетентных клеток к очагу повреждения), продемонстрирована в работах (Aiello et al., 1999; Ohman et al., 2010). Генотип \*G/G rs1024611\*CCL2, по данным (McDermott et al., 2005), ассоциирован с повышенным содержанием CCL2 в плазме и ИМ. Связь генотипа CCL2\*G/G с повышенным риском ИБС подтверждена результатами метаанализа европейских популяций, тогда как для популяций Азии статистически значимых результатов не получено (Bai et al., 2015).

BCL2 – ингибитор апоптоза, внутриклеточный белок, основной представитель семейства BCL2. Аллель С полиморфного варианта rs12454712 способен связываться с транскрипционным фактором ZNF329, который увеличивает экспрессию гена BCL2 (Dong et al., 2021). Как уже отмечалось, на более поздних стадиях атеросклероза активация апоптоза играет негативную роль. В то же время апоптоз может быть существенным фактором в ограничении гиперплазии интимы при атеросклерозе, кроме того, апоптоз макрофагов может быть фактором чрезмерного ограничения воспалительного ответа (Владимирская и др., 2015).

## Заключение

Наши результаты можно рассматривать как промежуточные, поскольку полученная модель носит ограниченную предсказательную способность (что, вероятно, можно компенсировать введением дополнительных предикторов). Кроме того, данная модель нуждается в подтверждении на альтернативных выборках. Тем не менее они дают основание предполагать, что полиморфные варианты rs1205\*CRP, rs3732378\*CX3CR1, rs1800795\*IL6, rs1024611\*CCL2, rs3834129\*CASP8, rs1042522\*TP53, rs12454712\*BCL2, rs1001179\*CAT, rs10098474\*MSRA вносят существенный вклад в формирование наследственной предрасположенности к развитию ИМ. Было продемонстрировано, что выявленные синергетические взаимодействия между генотипами/аллелями в сочетаниях CX3CR1\*A/G и CASP8\*II, MSRA\*C и CRP\*C, CAT\*C/T и MSRA\*C, CAT\*C/T и CX3CR1\*A могут существенно влиять на полученную предсказательную модель. Учет характера этих взаимодействий – предмет для дальнейшего анализа.

## Список литературы / References

Владимирская Т.Э., Швед И.А., Демидчик Ю.Е. Значение апоптоза гладкомышечных клеток и макрофагов стенки коронарной артерии в патогенезе атеросклероза. *Изв. Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2015;(3):69-74 [Vladimirskaya T.E., Shved I.A., Demidchik Yu.E. importance of the apoptosis of smooth muscle cells and macrophages of the coronary artery wall in the pathogenesis of atherosclerosis. *Vesci Nacyanal'naj Akademiï Navuk Belarusi. Seryâ Medycynskih Navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series.* 2015;(3):69-74 (in Russian)]  
Максимов В.Н., Пархоменко О.М., Ложкина Н.Г., Гуражева А.А., Максимова С.В., Иванова А.А. Некоторые молекулярно-генети-

ческие 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  
[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. DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-6-13 (in Russian)]  
Сабгайда Т.П., Зубко А.В., Семенова В.Г. Результативность федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в контексте предотвратимых причин в городских и сельских поселениях России. *Вопросы управления.* 2023;(2):71-85. DOI 10.22394/2304-3369-2023-2-71-85  
[Sabgayda T.P., Zubko A.V., Semyonova V.G. Effectiveness of the Federal project “Fight against cardiovascular diseases” in the context of preventable causes of death in the Russian urban and rural settlements. *Voprosy Upravleniya = Management Issues.* 2023;(2):71-85. DOI 10.22394/2304-3369-2023-2-71-85 (in Russian)]  
Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шлякто Е.В., Бойцов С.А., Астахова З.Т., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Черных Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Рос. кардиол. журн.* 2022;27(6):9-19. DOI 10.15829/1560-4071-2022-4952  
[Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Astakhova Z.T., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Nedogoda S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chernykh T.M. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(6):9-19. DOI 10.15829/1560-4071-2022-4952 (in Russian)]  
Эрдман В.В., Туктарова И.А., Данилко К.В., Тимашева Я.Р., Викторова Т.В., Насибуллин Т.Р. Полигенный анализ генетических маркеров долголетия с использованием программы APSampler. В: Современные проблемы биохимии, генетики и биотехнологии. Материалы III Всерос. науч. конф. с международным участием. Уфа, 21–23 сентября 2021 г. Уфа: Башкир. гос. ун-т, 2021; 245-250. DOI 10.33184/spbgb-2021-09-21.50  
[Erdman V.V., Tuktarova I.A., Danilko K.V., Timasheva Ya.R., Viktorova T.V., Nasibullin T.R. Polygenic analysis of genetic markers of longevity using the APSampler program. Book of papers of Russian conf. “Modern Problems of Biochemistry, Genetics and Biotechnology”, 21-23 Sep. 2021. Ufa, Russia, 2021;245-250. DOI 10.33184/spbgb-2021-09-21.50 (in Russian)]  
Ahn J., Nowell S., McCann S.E., Yu J., Carter L., Lang N.P., Kadlubar F.F., Ratnasinghe L.D., Ambrosone C.B. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1217-1222. DOI 10.1158/1055-9965.EPI-06-0104  
Aiello R.J., Bourassa P.A.K., Lindsey S., Weng W., Natoli E., Rollins B.J., Milos P.M. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19(6):1518-1525. DOI 10.1161/01.ATV.19.6.1518  
Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310-315. DOI 10.1161/hc0302.102575  
Badimon L., Peña E., Arderiu G., Padró T., Slevin M., Vilahur G., Chiva-Blanch G. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front. Immunol.* 2018;9:430. DOI 10.3389/fimmu.2018.00430  
Bai X.Y., Li S., Wang M., Qu X., Hu G., Xu Z., Chen M., He G.-W., Wu H. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-2518A>G polymorphism with susceptibility to coronary artery di-



- sease: A meta-analysis. *Ann. Hum. Genet.* 2015;79(3):173-187. DOI 10.1111/ahg.12105
- Batty M., Bennett M.R., Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23):3843. DOI 10.3390/cells11233843
- Brown M.R., Miller F.J. Jr., Li W.G., Ellingson A.N., Mozena J.D., Chatterjee P., Engelhardt J.F., Zwacka R.M., Oberly L.W., Fang X., Spector A.A., Weintraub N.L. Overexpression of human catalase inhibits proliferation and promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1999;85(6):524-533. DOI 10.1161/01.RES.85.6.524
- Colditz G.A., Rimm E.B., Giovannucci E., Stampfer M.J., Rosner B., Willett W.C. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67(11):933-938. DOI 10.1016/0002-9149(91)90163-F
- Cortina-Borja M., Smith A.D., Combarros O., Lehmann D.J. The synergy factor: a statistic to measure interactions in complex diseases. *BMC Res. Notes.* 2009;2(1):105. DOI 10.1186/1756-0500-2-105
- Domingo J., Baeza-Centurion P., Lehner B. The causes and consequences of genetic interactions (epistasis). *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2019;20:433-460. DOI 10.1146/annurev-genom-083118-014857
- Dong S.S., Zhu D.L., Zhou X.R., Rong Y., Zeng M., Chen J.B., Jiang F., Tuo X.M., Feng Z., Yang T.L., Guo Y. An intronic risk SNP rs12454712 for central obesity acts as an allele-specific enhancer to regulate *BCL2* expression. *Diabetes.* 2021;70(8):1679-1688. DOI 10.2337/db20-1151
- Ershova O.A., Bairova T.A., Kolesnikov S.I., Kalyuzhnaya O.V., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Oxidative stress and catalase gene. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;161(3):400-403. DOI 10.1007/s10517-016-3424-0
- Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113-2121. DOI 10.1534/genetics.105.048090
- Fujii H., Li S.H., Szmítko P.E., Fedak P.W., Verma S. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(11): 2476-2482. DOI 10.1161/01.ATV.0000242794.65541.02
- Galasso M., Dalla Pozza E., Chignola R., Gambino S., Cavallini C., Quaglia F.M., Lovato O., Dando I., Malpeli G., Krampera M., Donadelli M., Romanelli M.G., Scupoli M.T. The rs1001179 SNP and CpG methylation regulate catalase expression in chronic lymphocytic leukemia. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(10):521. DOI 10.1007/s00018-022-04540-7
- Ho P.K., Hawkins C.J. Mammalian initiator apoptotic caspases. *FEBS J.* 2005;272(21):5436-5453. DOI 10.1111/j.1742-4658.2005.04966.x
- Kolz M., Koenig W., Müller M., Andreani M., Greven S., Illig T., Khuseyinova N., Panagiotakos D., Pershagen G., Salomaa V., Sunyer J., Peters A. DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study. *Eur. Heart J.* 2008;29(10):1250-1258. DOI 10.1093/eurheartj/ehm442
- Landsman L., Bar-On L., Zernecke A., Kim K.-W., Krauthgamer R., Shagdarsuren E., Lira S.A., Weissman I.L., Weber C., Jung S. CX<sub>3</sub>CR1 is required for monocyte homeostasis and atherogenesis by promoting cell survival. *Blood.* 2009;113(4):963-972. DOI 10.1182/blood-2008-07-170787
- Lange L.A., Carlson C.S., Hindorff L.A., Lange E.M., Walston J., Durda J.P., Cushman M., Bis J.C., Zeng D., Lin D., Kuller L.H., Nickerson D.A., Psaty B.M., Tracy R.P., Reiner A.P. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA.* 2006;296(22):2703-2711. DOI 10.1001/jama.296.22.2703
- Liu H., Jiang D., Zhang S., Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010;24(1):17-24. DOI 10.1007/s10557-009-6210-7
- McDermott D.H., Fong A.M., Yang Q., Sechler J.M., Cupples L.A., Merrel M.N., Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., O'Donnell Ch.J., Patel D.D., Murphy P.M. Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular disease in humans. *J. Clin. Invest.* 2003;111(8): 1241-1250. DOI 10.1172/JCI16790
- McDermott D.H., Yang Q., Kathiresan S., Cupples L.A., Massaro J.M., Keane J.F., Larson M.G., Vasani R.S., Hirschhorn J.N., O'Donnell C.J., Murphy P.M., Benjamin E.J. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112(8):1113-1120. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543579
- Öhman M.K., Wright A.P., Wickenheiser K.J., Luo W., Russo H.M., Eitzman D.T. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency protects against visceral fat-induced atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010;30(6):1151-1158. DOI 10.1161/ATVBAHA.110.205914
- Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102:2165-2168. DOI 10.1161/01.CIR.102.18.2165
- Reynoso-Villalpando G.L., Casillas-Munoz F.A., Padilla-Gutiérrez J.R., Sevillano-Collantes C., Moreno-Ruiz I., Del Canizo-Gomez F.J., Valdez-Haro A., Martínez-Fernández E., Valle Y. The genetic variants - 717T>C (rs2794521), 1444G>A (rs1130864), and 1846C>T (rs1205) of *CRP* gene, their haplotypes, and their association with serum CRP levels, acute coronary syndrome, and diabetes in patients from Western Mexico. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19(3):127-136. DOI 10.1089/met.2020.0080
- Schulz C., Schafer A., Stolla M., Kerstan S., Lorenz M., von Brühl M.L., Schiemann M., Bauersachs J., Gloe T., Busch D.H., Gawaz M., Massberg S. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: a critical role for P-selectin expressed on activated platelets. *Circulation.* 2007;116(7):764-773. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695189
- Sun T., Gao Y., Tan W., Ma S., Shi Y., Yao J., Guo Y., Yang M., Zhang X., Zhang Q., Zeng Ch., 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
- Tabuchi M., Inoue K., Usui-Kataoka H., Kobayashi K., Teramoto M., Takasugi K., Shikata K., Yamamura M., Ando K., Nishida K., Kasahara J., Kume N., Lopez L.R., Mitsudo K., Nobuyoshi M., Yasuda T., Kita T., Makino H., Matsuura E. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2007;48(4):768-781. DOI 10.1194/jlr.M600414-JLR200
- Van Vré E.A., Ait-Oufella H., Tedgui A., Mallat Z. Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:887-893. DOI 10.1161/ATVBAHA.111.224873
- Xu Y., Li F., Zhao X., Tan C., Wang B., Chen Y., Cao J., Wu D., Yu H. Methionine sulfoxide reductase A attenuates atherosclerosis via repairing dysfunctional HDL in scavenger receptor class B type I deficient mice. *FASEB J.* 2020;34(3):3805-3819. DOI 10.1096/fj.201902429R
- Yang H., Roberts L.J., Shi M.J., Zhou L.C., Ballard B.R., Richardson A., Guo Z.M. Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein E. *Circ. Res.* 2004;95:1075-1081. DOI 10.1161/01.RES.0000149564.49410

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

Поступила в редакцию 08.04.2024. После доработки 05.08.2024. Принята к публикации 11.08.2024.