

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: regina281210@yandex.ru

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: emutalova@mail.ru

ФРИД СВЕТЛАНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: valex69@mail.ru

НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: albanigma@mail.ru

Реферат. Введение. Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и суррогатные события инфаркта миокарда – взаимосвязанные явления, при этом генетическая предрасположенность у этих пациентов – является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. **Цель исследования** - оценить значимость взаимодействия ассоциаций полиморфных локусов генов молекул адгезии (иммуноглобулин VCAM1), хемокина MCP-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), фермента, контролирующего содержание оксида азота (DDAH1), маркеров воспалительного ответа, сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции у пациентов инфарктом миокарда мужского пола в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии в анамнезе в развитии инфаркта миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 667 пациентов мужского пола и 621 практически здоровых лиц в группе сравнения. Пациентам проведено определение общеклинических параметров, сывороточных концентраций моноцитарно-хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), цитокинов (IL-1,6; TNF-α), молекулярно-генетическое исследование, измерение толщины интима медиа общей сонной артерии. Выделены в группе пациентов инфарктом миокарда лица с наличием или отсутствием артериальной гипертензии в анамнезе. **Результаты и их обсуждение.** В результате сравнительного анализа групп пациентов с наличием и без артериальной гипертензии в анамнезе с группой здоровых лиц, выявлены достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, DDAH1, VCAM1. Сывороточная концентрация цитокинов (IL-1,6; TNF-α) у больных независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза статистически значимо превышала уровень у группы сравнения. Показатель VEGFA у больных инфарктом миокарда с артериальной гипертензией значимо был повышен по сравнению с сывороточным уровнем у больных инфарктом миокарда без артериальной гипертензии. **Выводы.** Выявлена более высокая значимость взаимодействия между показателями ремоделирования сосудов, воспаления, полиморфизма генов дисфункции эндотелия в развитии инфаркта миокарда у пациентов с гипертоническим анамнезом в отличие негипертонических пациентов с инфарктом миокарда, что свидетельствует о мощном вкладе артериальной гипертензии в этиологию и реализацию инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, цитокины, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для ссылки: Садикова Р.И., Муталова Э.Г., Фрид С.А., Нигматуллина А.Э. Оценка значимости взаимосвязи между показателями ремоделирования сосудов, воспалительного ответа и полиморфизма генов дисфункции эндотелия у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.3. – С.68-76.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).68-76.

THE ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP SIGNIFICANCE BETWEEN VASCULAR REMODELING, INFLAMMATORY RESPONSE AND POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION GENES IN MALE PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO HYPERTENSION HISTORY

SADIKOVA REGINA I., ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; C. Med. Sci., Assistant professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: regina281210@yandex.ru

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

FRID SVETLANA A., ORCID ID: 000-0003-0131-4266; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: valex69@mail.ru

NIGMATULLINA ALBINA E., ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; C. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: e-mail: albanigma@mail.ru

Abstract. Introduction. Endothelial dysfunction, arterial hypertension and surrogate events of myocardial infarction are interrelated phenomena, while the genetic predisposition in these patients is an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the significance of the interaction of associations of polymorphic loci of adhesion molecule genes (immunoglobulin VCAM1), MCP-1 chemokine, vascular endothelial growth factor (VEGFA), nitric oxide control enzyme (DDAH1), markers of the inflammatory response, vascular remodeling and endothelial dysfunction in patients with male myocardial infarction, depending on the presence or absence of arterial hypertension in history in the development of myocardial infarction. **Material and methods.** 667 male patients and 621 practically healthy individuals in the comparison group were examined. Patients underwent determination of general clinical parameters, serum concentrations of monocyte-chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGFA), cytokines (IL-1,6; TNF- α), molecular genetic study, measurement of media intima thickness of the common carotid artery. Selected in the group of patients with myocardial infarction, individuals with or without a history of arterial hypertension. **Results and discussion.** As a result of a comparative analysis of groups of patients with and without a history of arterial hypertension with a group of healthy individuals, significant differences in the frequencies of genotypes and alleles for the following polymorphic gene loci were revealed: MCP-1, VEGFA, DDAH1, VCAM1. The serum concentration of cytokines (IL-1,6; TNF- α) in patients, regardless of the presence or absence of a history of hypertension, significantly exceeded the level in the comparison group. The VEGFA index in patients with myocardial infarction with arterial hypertension was significantly increased compared to the serum level in patients with myocardial infarction without arterial hypertension. **Conclusion.** A higher significance of the interaction between indicators of vascular remodeling, inflammation, endothelial dysfunction gene polymorphism in the development of myocardial infarction in patients with a history of hypertension, in contrast to non-hypertensive patients with myocardial infarction, was revealed, which indicates a powerful contribution of arterial hypertension to the etiology and implementation of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, arterial hypertension, endothelial dysfunction, cytokines, monocytic chemoattractant protein-1, vascular endothelial growth factor.

For reference: Sadikova RI, Mutalova EG, Frid SA, Nigmatullina AE. The assessment of the relationship significance between vascular remodeling, inflammatory response and polymorphism of endothelial dysfunction genes in male patients with myocardial infarction due to hypertension history. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 68-76. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(3).68-76.

Введение. Сочетание внешнесредовых и сложных генетических факторов приводит к развитию атеросклероза коронарных артерий с последующим клиническим проявлением заболевания в виде инфаркта миокарда (ИМ) [1,2]. Следовательно, ИМ без сомнения является полиэтиологическим заболеванием, но вклад отдельных составляющих в реализацию этого грозного осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) изучен недостаточно.

Известно, что атеросклероз, в частности, представляет собой воспалительную реакцию в ответ на повреждение эндотелия сосудов, что еще больше потенцирует дисфункцию эндотелия (ЭД). В свою очередь, ЭД вносит мощный вклад в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ), а характерное для АГ повышение риска развития ИБС и суррогатных событий (ИМ) во многом реализуется через ЭД. Наличие у пациентов с ИМ отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям является независимым фактором риска развития данной патологии [1,3,4].

В целом, достигнутые за последние годы успехи в области генетики позволили получить определенные данные, которые могут уточнить новые механизмы, лежащие в основе наследуемого риска ИМ, а также разработать возможности генной терапии и усовершенствовать имеющиеся терапевтические подходы. Понимание наследственных причин развития ИМ дает возможности для формирования направления стратегии профилактики, прогнозирования и лечения. Причем, чем больше будет известно о генетических детерминантных признаках, тем больше появится возможностей для использования этой информации в фармакологических целях.

В связи с вышеизложенным, необходимость исследования полиморфных локусов генов, контролирующих экспрессию белков, участвующих в процессе атерогенеза не вызывает сомнений.

VCAM-1 (ген VCAM1) – это молекула сосудистой адгезии-1, которая опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелию и их трансэндотелиальную миграцию через стенки сосудов, участвует в развитии ранних этапов атеросклероза [1,5]. Значимость полиморфизма гена VCAM1 в формировании предрасположенности к развитию ИМ у лиц без АГ в анамнезе объясняется той ролью, которую играет VCAM-1 в атерогенезе. VCAM-1 обладает селективной адгезивностью к моноцитам и лимфоцитам. Важно отметить, что VCAM-1 экспрессируется *in vivo* на интактном эндотелии, что способствует раннему привлечению мононуклеарных лейкоцитов в коронарные атеросклеротические бляшки, где стимуляторами выступают гиперхолестеринемия, окислительный стресс [6,7]. Наконец, делеция гена VCAM-1 у модельных объектов приводит к уменьшению размеров атероматозного очага [8].

Таким образом, эти данные выявили патогенетическую значимость VCAM-1 в атерогенезе и привели исследователей к выводу, что эта молекула является маркером дисфункции эндотелиоцитов в клинических условиях.

Ген MCP-1 кодирует молекулу хемокина MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), проявляющего наиболее сильную хемотаксическую активность по отношению к Т-лимфоцитам и моноцитам, что способствует их активации и прилипанию к сосудистой стенке [9]. Высокие плазменные уровни MCP-1 связаны с повышенным риском развития ИМ, внезапной смерти и развития рестеноза после ангиопластики [10].

VEGFA (ген VEGFA) - молекула сосудистого эндотелиального фактора роста, которая действует селективно на эндотелий, увеличивая его проницаемость, а также оказывает митогенный эффект на эндотелиальные клетки, индуцирует активацию моноцитов и их миграцию в очаг воспаления [11]. Повышение плазменного уровня VEGFA при остром коронарном синдроме достоверно ассоциируется с высоким риском развития ИМ [12] и является независимым фактором риска смерти от ИБС [13].

Ген DDAN1 кодирует молекулу диметиларгинина диметиламиногидролазы. Данный фермент катализирует деградацию ассиметричного диметиларгинина (АДМА) в цитрулин и диметиламин. В свою очередь, АДМА является структурным аналогом L-аргинина, ингибирующего активность всех изоформ синтетазы оксида азота, вызывая тем самым нарушение механизмов образования оксида азота в плазме крови и тканях. Оксид азота обладает противовоспалительным и антитромбогенным эффектами, антиоксидантными свойствами, ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14]. Все эти функции замедляют прогрессирование атеросклероза. Снижение продукции и/или биодоступности NO, синтезирующегося эндотелиальными клетками, является ключевым моментом в развитии ЭД [15,16]. Исследование, проведенное в г. Гетеборг европейскими учеными (2008г.), длительностью 24 года, доказало ассоциацию повышенного уровня АДМА с высоким риском развития ИМ и ишемического инсульта у женщин [17]. Таким образом, поскольку содержание АДМА является важным фактором поддержания нормальной физиологии системы, отвечающей за синтез оксида азота, особое внимание следует уделить не только активности NO-синтетаз, но и ферментам, разрушающим АДМА. Сывороточный уровень АДМА независимо предсказывает будущие неблагоприятные сердечно-сосудистые события и может стать новым биомаркером сердечно-сосудистого риска [18].

Так, в отдельных исследованиях было показано, что у носителей аллеля DDAN1*T содержание АДМА в плазме крови повышено [19]. Повышенные уровни АДМА, контролируемые ферментом DDAN1, ингибируют синтез NO, и, следовательно, нарушают функцию эндотелия, способствуя атеросклерозу. Также выявлено, что высокий уровень АДМА является самым сильным предиктором риска развития сердечно-сосудистых событий помимо традиционных факторов риска, у людей с ИБС [20,21]. Показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают уровень АДМА в организме у людей с АГ [22].

Полагают, что при атеросклерозе нарушается баланс про- и противовоспалительных сигналов, который предназначен сдерживать развитие воспаления, и в результате чего запускается самоподдерживающийся механизм повреждения [23]. В ряде исследований доказано, что повышенные уровни цитокинов свидетельствуют об активном

воспалительном процессе у больных ИМ и являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [24,25,26]. Основным субстратом для развития атеросклеротического поражения сосудов являются изменения в стенках артерий. В свою очередь, по результатам многочисленных работ выявлена ассоциация увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с риском развития сердечно-сосудистых катастроф таких как ИМ и инсульт [27,28,29,30].

Цель исследования – оценить значимость взаимодействия ассоциаций полиморфных локусов генов молекул адгезии (иммуноглобулин VCAM1), хемокина MCP-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA), фермента, контролирующего содержание оксида азота (DDAN1), маркеров воспалительного ответа, сосудистого ремоделирования и дисфункции эндотелия у пациентов ИМ мужского пола в зависимости от наличия или отсутствия АГ в анамнезе в развитие ИМ.

Материал и методы. Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе кардиологического отделения МБУЗ ГКБ №13, Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова и в лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН.

Всего в исследование включено 667 мужчин с Q-образующим инфарктом миокарда (средний возраст $50,15 \pm 0,5$ года), неосложненным острой сердечной недостаточностью III-IV класса по Killip. Пациенты обеих подгрупп получали сопоставимую терапию (достоверные статистические различия не выявлены). В группу сравнения входили 621 практически здоровых мужчин (средний возраст $50,17 \pm 1,22$ года), не имевшие в анамнезе ИБС и АГ. В данной группе на момент обследования по анамнестическим и лабораторным данным отсутствовали острые и хронические сердечно-сосудистые, аутоиммунные заболевания. Все мужчины дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Все три группы больных были идентичны по этнической и национальной гетерогенности.

Проводились общеклинические методы обследования с оценкой липидного спектра, исследовались иммуноферменты моноцитарно-хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA) в сыворотке крови методом ИФА с использованием специальных тест-наборов. Плазменные концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1,6; TNF- α) определяли на анализаторе «ACCECS-2» и использовали ИФА с тест-наборами «Гамма - Интерферон - ИФА – БЕСТ».

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных локусов генов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции. Разделение фрагментов ДНК по-

сле амплификации и рестрикции проводили электрофорезом в 7% полиакриламидном и агарозном гелях. Фоторегистрацию результатов выполняли при УФ-освещении. Подбор праймеров и рестриктаз осуществляли с помощью базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.gov/SNP>) и пакета программ DNASTARV.5.0. Перечень исследованных локусов,

последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, данные о рестрикционных локусах, названия рестриктаз и длины продуктов расщепления представлены в таблице 1.

Величину толщины интима медиа общей сонной артерии (ОСА) определяли методом дуплексного

Таблица 1

Сведения об условиях идентификации аллельных вариантов анализируемых генов

Table 1

Information about the conditions for identifying allelic variants of the analyzed genes

Ген (OMIM) и хромосомная локализация	Полиморфизм, локализация	Праймеры рестриктаза	Аллели (размер фрагментов, п.о.)
VCAM1 1p32-p31	IVS4+420A>C rs3917010 интрон 4	F 5'-tta cac ccc tgg gtc ctc tt-3' R 5'-cag gag ccc aag tga gag atg-5' A 5'atc ctg tca gtt cta cct caa aa C 5'atc ctg tca gtt cta cct caa ac-3'	200 BK 98 Аллель*
MCP-1 17q12	-2518A>G rs1024611 промотор	F 5'- cag cgg ggg agg gca tct -3' R 5'- aca ggg aag gtg aag ggt at -3' PvuII	*A 105 *G 51_54
VEGFA 6p21.1	-2549(18)I/D rs34357231 промотор	F 5'- gtg ctg agg atg ggg ctg ac-3' R 5'- caa agt tgg ggc tct ga-3'	*I (196) *D (178)
DDAH1 1p22	c.303+30998A>G rs669173 интрон 2	R 5'-ggt att atc gtc aat cca aca act-3' F 5'-tag ggg gtg agg gaa aca gt-3' C 5'-ggc tac aaa taa cat aac tag att g-3' T 5'-ggc tac aaa taa cat aac tag att a-3'	575BK 576 Аллель*

Примечание: * – для аллельспецифичной ПЦР с помощью пары праймеров F и R амплифицируется внутренний контроль, содержащий исследуемую замену аллель-специфичный праймер в паре с праймером R амплифицирует аллель-специфичный продукт

Note: * – for allele-specific PCR, an internal control containing the replacement under study is amplified using a pair of primers F and R, an allele-specific primer paired with primer R amplifies an allele-specific product

сканирования на аппарате HDI 5000 Sono CT («ALT Philips», США) по стандартной методике и из стандартных доступов.

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 5.0 (Stat-Soft), SPSS v.13.0. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. При парном сравнении групп проводилось парное сравнение групп использовали непараметрический тест для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Различия считались высоко значимыми при $p < 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена. Для сравнения групп по частотам генотипов и аллелей использовался точный двухсторонний тест Фишера.

При анализе соответствия наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга использова-

лась программа Arlequin 3.0. В качестве поправки на множественность сравнения использовался пермутационный тест. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как соотношение шансов (OR - odds ratio).

Результаты и их обсуждение. В результате анализа группы пациентов с ИМ выявлено, что длительность анамнеза ИБС составила от 9 до 12 лет. Из них 548 (82,2%) пациента имели АГ, где среднее значение систолического артериального давления (САД) составило $150,0 \pm 9,6$ мм.рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – $81,1 \pm 7,07$ мм.рт.ст., а средняя длительность гипертонического анамнеза составила $7,38 \pm 2,5$ года.

Сравнительный анализ групп больных ИМ с АГ в анамнезе с группой сравнения показал достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, DDAH1 (Таблица 2).

У больных в отличие от группы сравнения выявлены более высокие частоты генотипов: MCP-1*G/*G ($P=0,015$, OR=1,85, CIOR: 1,14-3), VEGFA*I/*D ($P=0,009$, OR=1,42, CIOR: 1,1-1,84), DDAH1*T/*T ($P=0,018$, OR=1,44, CIOR: 1,09-1,9) и понижена частота генотипа MCP-1*A/*A ($P=0,023$,

Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов MCP-1, VEGFA, DDAH1 с ИМ у пациентов с наличием АГ в анамнезе

The results of the analysis of associations of polymorphic loci of the MCP-1, VEGFA, DDAH1 genes with MI in patients with a history of AH

Показатель		Контроль		Больные		P
VEGFA		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*I/*I	139	18,71±1,43 15,97 - 21,70	67	2,10±15,11 23,60 - 0,87	0,878
	*I/*D	383	51,55±1,83 47,89 - 55,20	211	60,11±2,61 54,78 - 65,27	0,009
	*D/*D	221	29,74±1,68 26,48 - 33,17	73	20,80±2,17 16,67 - 25,42	0,001
Аллель	*I	661	44,48±1,29 41,93 - 47,05	345	49,15±1,89 45,39 - 52,91	0,043
	*D	825	55,52±1,29 52,95 - 58,07	357	50,85±1,89 47,09 - 54,61	0,043
Показатель		Контроль		Больные		P
DDAH1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*T/*T	205	34,22±1,94 30,43 - 38,18	136	37,38±2,78 48,55 - 1,18	0,018
	*T/*C	284	47,41±2,04 43,35 - 51,50	125	39,43±2,74 34,02 - 45,05	0,021
	*C/*C	110	18,36±1,58 15,34 - 21,70	56	17,67±2,14 13,63 - 22,32	0,857
Аллель	*T	694	57,93±1,43 55,08 - 60,74	397	62,62±1,92 58,72 - 66,40	0,057
	*C	504	42,07±1,43 39,26 - 44,92	237	37,38±1,92 33,60 - 41,28	0,057
Показатель		Контроль		Больные		P
MCP-1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	332	54,43±2,02 50,38 - 58,43	162	2,68±41,34 52,09 - 2,23	0,023
	*A/*G	242	39,67±1,98 35,77 - 43,68	149	42,94±2,66 37,67 - 48,33	0,338
	*G/*G	36	5,90±0,95 4,17 - 8,08	36	10,37±1,64 7,37 - 14,07	0,015
Аллель	*A	906	74,26±1,25 71,71 - 76,70	473	68,16±1,77 64,55 - 71,61	0,005
	*G	314	25,74±1,25 23,30 - 28,29	221	31,84±1,77 28,39 - 35,45	0,005

OR=0,73, CIOR: 0,56-0,95), VEGFA*D/*D (P=0,043, OR=0,62, CIOR: 0,46-0,84), DDAH1*T/*C (P=0,021, OR=0,72, CIOR: 0,55-0,95).

Проведенный нами сравнительный анализ групп больных ИМ без АГ в анамнезе с группой сравнения показал достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, VCAM1 (Таблица 3). В группе больных в отличие от группы сравнения повышена частота генотипа MCP-1*G/*G (P=0,006, OR=2,07, CIOR: 1,26 - 3,41), VCAM1*A/*C (P=0,007, OR=1,49, CIOR: 1,11-1,99) и понижена частота VEGFA*D/*D (P=0,012, OR=0,66, CIOR: 0,48-0,91).

Таким образом, согласно материалам нашего сравнительного анализа групп пациентов ИМ с наличием и без АГ в анамнезе с группой здоровых лиц, выявлены достоверные различия частот генотипов и аллелей по следующим полиморфным локусам генов: MCP-1, VEGFA, в качестве предикторов развития воспаления и прогрессирования атеросклероза, что подтверждает значимость АГ как основного фактора риска острой коронарной патологии. В то же время, у больных с отягощением по АГ анамнезу статистически значимые различия по частотам генотипов в сравнении со здоровыми

Результаты анализа ассоциаций полиморфных локусов генов VEGFA, VCAM1, MCP-1 с ИМ у пациентов без АГ в анамнезе

The results of the analysis of associations of polymorphic loci of the VEGFA, VCAM1, MCP-1 genes with MI in patients without a history of AH

Показатель		Контроль		Больные		P
VEGFA		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*I/*I	139	18,71±1,43 15,97 - 21,70	69	2,55±19,42 29,71 - 5,59	0,055
	*I/*D	383	51,55±1,83 47,89 - 55,20	153	53,87±2,96 47,89 - 59,78	0,529
	*D/*D	221	29,74±1,68 26,48 - 33,17	62	21,83±2,45 17,17 - 27,09	0,012
Аллель	*I	661	44,48±1,29 41,93 - 47,05	291	51,23±2,10 47,04 - 55,42	0,006
	*D	825	55,52±1,29 52,95 - 58,07	277	48,77±2,1 44,58 - 52,96	0,006
Показатель		Контроль		Больные		P
VCAM1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	318	52,65±2,03 48,58 - 56,69	117	3,05±38,08 50,36 - 2,24	0,022
	*A/*C	239	39,57±1,99 35,65 - 43,60	131	49,43±3,07 43,26 - 55,62	0,007
	*C/*C	47	7,78±1,09 5,77 - 10,21	17	6,42±1,51 3,78 - 10,07	0,572
Аллель	*A	875	72,43±1,29 69,82 - 74,94	365	68,87±2,01 64,73 - 72,79	0,134
	*C	333	27,57±1,29 25,06 - 30,18	165	31,13±2,01 27,21 - 35,27	0,134
Показатель		Контроль		Больные		P
MCP-1		n	p±sp CI (%)	n	p±sp CI (%)	
Генотип	*A/*A	332	54,43±2,02 50,38 - 58,43	135	2,99±42,39 54,42 - 9,66	0,096
	*A/*G	242	39,67±1,98 35,77 - 43,68	112	40,14±2,93 34,34 - 46,15	0,941
	*G/*G	36	5,90±0,95 4,17 - 8,08	32	11,47±1,91 7,98 - 15,8	0,006
Аллель	*A	906	74,26±1,25 71,71 - 76,70	382	68,46±1,97 64,42 - 72,3	0,012
	*G	314	25,74±1,25 23,30 - 28,29	176	31,54±1,97 27,7 - 35,58	0,012

ми лицами выявлены по полиморфизму гена DDAN1, а у лиц с ИМ без АГ в анамнезе – по полиморфизму гена VCAM1.

Анализ липидного спектра у пациентов ИМ независимо от наличия или отсутствия АГ выявил значительное повышение общего холестерина (ОХС), ЛПНП и атерогенного коэффициента со снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с этими показателями у здоровых лиц (6,9±0,28 ммоль/л, p=0,04; 3,68±0,13 ммоль/л, p=0,02; 3,96±0,36, p=0,039; 0,98±0,02 ммоль/л, p=0,018 соответственно). У каждого чет-

вертого больного ИМ обнаружен ИБ тип гиперлипидемии.

В результате исследования уровня цитокинов (IL-1,6; TNF-α) в сыворотке крови пациентов ИМ независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза выявлено их повышенное содержание. Концентрация IL-1β как высоко значимого провоспалительного цитокина в момент развития острого ИМ превышала уровень здоровых лиц в 2,5 раза (p=0,002), что является острофазовым ответом на повреждение и реакцией иммунной системы на окислительный стресс. Это подтверждает

ется достоверным повышением и IL-6 в 2,95 раз ($p=0,032$) у больных ИМ независимо от наличия гипертонического анамнеза по сравнению со здоровыми лицами.

Уровень TNF- α был также значимо выше у больных ИМ независимо от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза в 3,26 раз по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,01$). Получена очень высокая корреляционная связь между уровнем ЛПНП и показателями провоспалительных цитокинов IL-1 β ($r=0,88$; $p=0,01$) и IL-6 ($r=0,66$; $p=0,001$), что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе в зоне атероматоза.

Также нами был проведен анализ концентрации в сыворотке крови фактора VEGF и MCP-1 у больных ИМ в зависимости от наличия АГ. У больных ИМ без АГ отмечено значимое повышение VEGFA до $223,7 \pm 25,89$ пг/мл ($p=0,001$), но на 30,9% ниже уровня больных ИМ с АГ. При наличии АГ уровень ростового фактора увеличивается до $265,8 \pm 27,68$ пг/мл, превышая группу сравнения в 3 раза ($p=0,001$). Среди цитокинов фактор роста эндотелия VEGFA имеет наибольшую ангиогенную активность, а его повышенный уровень подтверждает активность воспалительного процесса, а также деструктивные нарушения.

Таким образом, по нашим данным, повышение сывороточной концентрации VEGFA становится важным фактором гиперкоагуляции и ангиогенеза у пациентов именно с гипертоническим анамнезом. Выработка VEGFA стимулируется IL-6, что подтверждается наличием сильных корреляционных связей IL-6 с VEGFA ($r=0,58$; $p=0,028$), а IL-6, в свою очередь, высоко коррелирует с IL-1 β ($r=0,56$; $p=0,048$).

Таким образом, установленные нами, вышеуказанные корреляционные связи свидетельствуют о более выраженной активности воспалительного процесса при ИМ у пациентов, имеющих АГ в анамнезе. Известно [13], что VEGFA способствует миграции воспалительных клеток в сосудистом русле, активации эндотелия и усилению экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1, что подтверждает нашу гипотезу об участии VEGF в воспалительном ответе и усугублении дисфункции эндотелия у пациентов гипертоников с ИМ.

Моноцитарно-макрофагальный белок MCP-1 определяет иммунорегулирующее действие при воспалении повышением количества моноцитов/макрофагов, нейтрофилов. Увеличенные плазменные концентрации MCP-1 при ИМ являются маркером защиты иммунной системы [24].

Несмотря на то, что нами получен некоторый недостоверный разброс показателей MCP-1 в изучаемых группах, значимое увеличение уровня MCP-1 выявлено только у больных ИМ с АГ ($256,49 \pm 51,49$ пг/мл, $p=0,025$). У больных ИМ без АГ наблюдались более низкие значения уровня MCP-1 ($163,85 \pm 78,12$ пг/мл, $p=0,68$), однако его содержание было выше, чем в группе сравнения ($143,3$ пг/мл). Эти данные также свидетельствуют о более выраженном воспалительном ответе

у пациентов с наличием гипертонического анамнеза.

В целом, нами отмечено нарастание уровня фактора MCP-1, значимое при наличии АГ, что превышало на 37% значение этого показателя у пациентов ИМ без АГ ($p=0,025$), что, вероятно, связано с блокированием действия противовоспалительных цитокинов и усилением иммунного воспаления в эндотелии.

Полученные данные свидетельствуют о возможности участия MCP-1 в иммуногенезе ИМ в качестве белка острой фазы, что достоверно более выражено при наличии АГ. Значимое нарастание активности вышеуказанных иммуноферментов с достаточно высоким и достоверным уровнем роста VEGFA ($p=0,01$), также как и наличие корреляционной связи средней силы MCP-1 между и VEGFA ($r=0,466$, $p=0,023$), определяет значимость этого показателя как маркера гиперкоагуляции и ангиогенеза с образованием дополнительных сосудов вследствие развития эндотелиальной дисфункции у пациентов ИМ с гипертоническим анамнезом.

При изучении структуры сосудистой стенки ОСА установлено, что при ИМ без АГ в анамнезе ТИМ повышался на 71% относительно здоровых лиц ($1,18 \pm 0,016$ мм. против $0,69 \pm 0,04$ мм. ($p < 0,05$)). А при сочетании ИМ с АГ значение ТИМ ОСА превышало цифры группы сравнения уже на 107,2% ($1,43 \pm 0,02$ мм, $p < 0,01$), что указывает на значимое увеличение атероматоза ОСА у пациентов ИМ с АГ в анамнезе. Наиболее тесные корреляционные взаимосвязи высокой значимости установлены между ТИМ ОСА пациентов ИМ с гипертоническим анамнезом с маркером воспаления VEGFA ($r=0,86$; $p=0,04$) и полиморфными маркерами дисфункции эндотелия VEGFA*1/*D ($r=0,78$, $p < 0,05$), MCP-1*A/*A ($r=0,62$, $p < 0,05$) и DDAN1*T/*T ($r=0,53$, $p < 0,05$). В то время как у пациентов с ИМ без гипертонического анамнеза, вышеуказанные связи были много слабее ($r=0,28$, $p < 0,05$; $r=0,32$, $p < 0,05$; $r=0,34$, $p < 0,05$, $r=0,21$, $p < 0,05$ соответственно).

Полученные изменения ТИМ сосудистой стенки могут свидетельствовать о том, что одним из наиболее значимых предикторов острых коронарных событий становится гипертоническое ремоделирование периферических сосудов с развитием атероматоза.

Выводы. Таким образом, нами установлена более высокая значимость взаимодействия между показателями ремоделирования сосудов, воспаления, полиморфизма генов дисфункции эндотелия в развитие ИМ у пациентов мужского пола с гипертоническим анамнезом в отличие негипертонических пациентов с ИМ, что свидетельствует о мощном вкладе АГ в этиологию и реализацию ИМ.

Прозрачность исследования. Генетическая ветвь имела спонсорскую поддержку за счет программы биоресурсных коллекций. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разра-

ботке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004; 9438: 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32: 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
3. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins. *Geophysical Journal International*. 2002; 3: 247–254. DOI: 10.1046/j.1365–2796.2002.01029.x
4. Gimbrone Jr MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation research*. 2016; 118: 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
5. Santos JC, Marina Cruz MS, Bortolin RH, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions. *Clinics*. 2018; 73: 203-213. DOI: 10.6061/clinics/2018/e203
6. Galkina K, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27: 2292–2301. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149179
7. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*. 2017; 120: 713-735. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
8. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2021; 1867: 166170-79. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166170
9. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & therapeutics*. 2018; 186: 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
10. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein–1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiology*. 2021; 6: 587-592. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.5392
11. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 5294-5300. DOI: 10.3390/ijms21155294
12. Zhao X, Zhao X, Meng L, Jiang J, Wu X. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Growth Factors*. 2018; 36: 153-163. DOI: 10.1080/08977194.2018.1477141
13. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes Metabolic Syndrom*. 2017; 11: 61-64. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.004.
14. Марков Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота //Кардиология. – 2011. – Т. 51. – №. 3. – С. 86-94. [Markov KhM. Oksid azota i ateroskleroz. Farmakoterapiya ateroskleroza i oksid azota [Nitrous oxide and atherosclerosis. Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitrous oxide]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2011; 513: 86-94. (In Russ.)].
15. Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике //Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №. 1. – С. 4-19. [Arabidze GG. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza ot teorii k praktike [Clinical immunology of atherosclerosis - from the theory to practice]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2013; 1: 4-19. (In Russ.)].
16. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза //Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №. 1.– С. 48-57. [Aronov DM, Lupanov VP. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza [Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2011; 1: 48-57. (In Russ.)].
17. Leong T, Zylberstein D, Graham I, et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. Swedish-Irish-Norwegian Collaboration. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28:961-967. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.156596
18. Maas R, Schulze F, Baumert J, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clinical chemistry*. 2007; 53: 693-701. DOI: 10.1373/clinchem.2006.081893
19. Abhary S, Burdon KP, Kuot A, et al. Sequence variation in DDAH1 and DDAH2 genes is strongly and additively associated with serum ADMA concentrations in individuals with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2010; 5:9462-9470. DOI: 10.1371/journal.pone.0009462
20. Steyers CM 3rd, Sodhi S, Faddis MN, et al. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019; 30: 2319-2325. DOI: 10.1111/jce.14120
21. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Archives of medical research*. 2019; 50: 285-294. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.08.009
22. Bełtowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports*. 2006; 58: 159-178. DOI: 10.2174/1381612826666200657582353
23. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circulation research*. 2001; 88: 877-887. DOI: 10.1161/hh0901.090440
24. Zhang Y, Lin P, Jiang H, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Cytokine*. 2015; 76: 356-362. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.015
25. Mourouzis K, Oikonomou E, Siasos G, et al. Pro-inflammatory Cytokines in Acute Coronary Syndromes. *Current pharmaceutical design*. 2020; 26: 4624-4647. DOI: 10.2174/1381612826666200413082353

26. Baruch A, van Bruggen N, Kim JB, Lehrer-Graiwer JE. Anti-inflammatory strategies for plaque stabilization after acute coronary syndromes. *Current Atherosclerosis Reports*. 2013; 15: 327-334. DOI: 10.1007/s11883-013-0327-7
27. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям // *Клиницист*. – 2014. – № 1. – С. 4-8. [Anichkov DA, Shostak NA. Novye markery serdechno-sosudistogo riska: ot is sledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam [New markers for cardiovascular risk: from studies to clinical guidelines]. *Klinitsist [Clinician]*. 2014; 1: 4-8. (In Russ.)].
28. Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Миронов В.М., и др. Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2015. – № 4. – С. 20-26. [Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM, et al. Prognosticheskoe znachenie kharakteristik ateroskleroticheskikh blyashek v koronarnykh arteriyakh u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda i khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa po dannym vnutrisosudistogo ul'trazvukovogo issledovaniya [Prognostic value of coronary atherosclerotic plaque characteristics assessed with intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2015; 4: 20-26. (In Russ.)].
29. Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.Б. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – № 1. – С. 5-16. [Golovina AE, Katamadze NO, Bondareva EV, et al. Rol' ul'trazvukovoy vizualizatsii subklinicheskogo ateroskleroza sonnykh arteriy v prognozirovaniy serdechno-sosudistogo riska v ramkakh pervichnoy kardiovaskulyarnoy profilaktiki [The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases]. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemia]*. 2017; 1: 5-16. (In Russ.)].
30. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*. 2016; 119: 91-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577