

Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клиничко-генетические аспекты. Обзор литературы

Ж.В. Зюзина

ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения Москвы

The role of type 2 diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: a clinical genetic study. Literature review

Zh.V. Zyuzina

City Polyclinic No. 62 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Аннотация

В данном обзоре приведен анализ современной научной литературы по исследованию генетических маркеров риска патологических состояний и заболеваний, имеющих многофакторную природу и представляющих глобальную социальную и медицинскую значимость ввиду высокого риска инвалидизации и смертности людей, особенно трудоспособного возраста. Представлены различные направления в изучении генома человека при сахарном диабете, коронарном атеросклерозе, ишемической болезни сердца и ее осложнениях, имеющиеся генетические корреляции и связи полиморфизмов генов, отвечающих за многочисленные звенья патогенеза рассматриваемых заболеваний. Кроме того, показан противоречивый характер результатов научных исследований в зависимости от изучаемых популяций, выборки и стран мира. Все вышеперечисленное представляет большой интерес для дальнейших научных работ в данном направлении, поиска новых биохимических и генетических маркеров для оценки индивидуального генетического риска, осуществления первичных профилактических мероприятий и разработки оптимальных терапевтических схем в последующем.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, однонуклеотидные полиморфизмы, генетические маркеры риска.

Abstract

This review presents an analysis of modern scientific literature on the study of genetic risk markers for pathological conditions and diseases that are of a multifactorial nature and are of global social and medical significance due to the high risk of disability and mortality of people, especially of working age. There are presented different directions in the study of the human genome in diabetes, coronary atherosclerosis, coronary heart disease and its complications, existing genetic correlations and connections of the polymorphisms of the genes responsible for many components of pathogenesis of these diseases. In addition, the controversial nature of research results is shown, depending on the populations studied, the sample and countries. All of the above is of great interest for further scientific work in this area, searching for new biochemical and genetic markers for the assessment of individual genetic risk, implementation of primary preventive measures and development of optimal therapeutic regimens in the future.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, single nucleotide polymorphism, genetic risk markers.

Ссылка для цитирования: Зюзина Ж.В. Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клиничко-генетические аспекты. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 75-86.

Атеросклероз коронарных артерий является главной патогенетической основой развития ишемической болезни сердца (ИБС) — многофакторной патологии, по-прежнему определяющей высокий риск инвалидизации и смертности среди людей трудоспособного возраста в настоящее время, смертность составляет примерно 30% от всех ле-

тальных исходов в развитых странах [1, 2]. Сахарный диабет (СД) 2-го типа, как известно, является одним из значимых факторов риска развития ИБС и ее осложнений. Так, например, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается в 2.4 раза, значительно снижается продолжительность жизни. В свою очередь, ИБС является основной

причиной смерти при СД 2-го типа [3, 4]. Развитие СД в более молодом возрасте сопряжено с более высоким риском осложнений ИБС [5]. По результатам крупного российского исследования NATION у 19,3% взрослого населения в возрасте от 20 до 79 лет был выявлен «предиабет», у 5,4% диагностирован СД 2-го типа, причем более чем у половины пациентов заболевание было обнаружено впервые [6]. Считается, что быстрое распространение в мире заболеваемости населения СД имеет характер «неинфекционной эпидемии», по прогнозам ВОЗ к 2025 г. будет около 380 млн больных с СД, однако, согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), уже в 2011 г. число больных СД во всем мире достигло 366 млн человек, при этом около 90% из них страдают СД 2-го типа, в России – около 3,1 млн пациентов с СД [7, 8]. При этом атеросклероз при СД 2-го типа развивается на 10-15 лет раньше, встречается у пациентов обоих полов с одинаковой частотой, отличается значительным прогрессированием и поражением коронарного русла с вовлечением дистальных отделов, в результате ИБС при СД 2-го типа диагностируется в 2-4 раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, а смертность от ИБС с сопутствующим СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин выше в 2 и 3 раза соответственно [9–11]. Наблюдение за пациентами с нестабильной стенокардией или Q-негативным ИМ в течение 2 лет показало, согласно данным регистра Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OAZIS), что СД независимо от других факторов увеличивал риск смертельного исхода на 57% [12]. До сих пор точные механизмы взаимосвязи между ИБС и «диабетическим» атеросклерозом остаются до конца не изученными, несмотря на имеющиеся данные о

том, что СД 2-го типа представляет собой независимый и значимый фактор риска ИБС.

Знание механизмов, участвующих в усилении атеросклеротических процессов¹ у больных СД 2-го типа, постоянно расширяется. Патогенез диабетического атеросклероза сложен, включает в себя не только влияние гипергликемии, но и дислипидемии, изменения секреции гормонов, помимо инсулина, и провоспалительные процессы. Установлено, что влияние гипергликемии на процессы атерогенеза в стенке сосуда реализуется путем развития генерализованной дисфункции эндотелия, оксидативного стресса и нарастания концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена². При этом показано, что перечисленные процессы повышают адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, что в последующем приводит к их проникновению сосудистой стенки и активации атерогенеза [9, 16, 17]. Оксидативный стресс индуцирует воспаление; воспаление повышает продукцию АФК. Оксидативный стресс и воспаление снижают активность β -клеток поджелудочной железы и чувствительность к инсулину. Всё это образует порочный круг, который увеличивает сложность процесса формирования диабет-ассоциированного атеросклероза [13]. Эти пути напрямую способствуют экспрессии воспалительных факторов и последующему прогрессированию атеросклероза. Поэтому предотвращение сосудистого оксидативного стресса может быть обоснованной терапевтической стратегией.

СД характеризуется ассоциацией с множественными факторами риска коронарного атеросклероза и ИБС. Оценка их значимости проводилась в исследовании United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) [18]. Исследование вклю-

¹ Атеросклероз представляет собой сложный процесс, который рассматривается как воспалительный ответ на повреждение сосудистой стенки и образование жировых полосок, которые развиваются до атероматозных бляшек с последующей дестабилизацией и разрывом. Эндотелиальная дисфункция является ранним этапом нарушения сосудистого гомеостаза и приводит к избыточной выработке провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и молекулы адгезии, в частности межклеточная молекула адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и E-селектин. Это приводит к повышенной адгезии моноцитов и Т-клеток к эндотелию сосудов, их инфильтрации и повреждению интимы сосудов. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α , способствуют скоплению макрофагов в субэндотелиальных слоях, которые поглощают окисленные липопротеины низкой плотности (ox-LDL), вследствие чего формируются пенистые клетки и их скопления способствуют образованию жировых полосок. Последующая активация матриксных металлопротеиназ, деградация коллагена, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток способствуют развитию атеросклеротической бляшки [13].

² С 1950-х годов была установлена и описана роль гипергликемии в стимулировании гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) через электрон-транспортную цепь митохондрий, что приводит к накоплению супероксид-радикалов в митохондриях и к развитию сосудистых повреждений, связанных с диабетом. Так, избыток супероксид-радикалов приводит к разрывам нитей ДНК, активации ядерной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, которая ингибирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, шунтируя ранние продукты обмена глюкозы в патогенные сигнальные пути. Прогрессирование атеросклероза формируется из-за усиленного образования внутриклеточных конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы С, полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы. Эти пути могут способствовать дополнительной продукции сосудистых АФК, активирующих провоспалительные пути, связанные с ключевыми молекулярными процессами атерогенеза [14]. Избыток АФК ускоряет процесс воспаления при атеросклерозе за счёт увеличения образования ox-LDL, инсулинорезистентности, активации убиквитинзависимых путей деградации белков и уменьшения активности адипонектина, АМФ-активируемой протеинкиназы и эндотелиальной NO-синтазы [15].

чало более 5 тыс. пациентов с впервые диагностированным СД, без предшествующего поражения сердечно-сосудистой системы, наблюдавшихся в течение продолжительного периода времени (в среднем 7-9 лет). При этом оказалось, что наиболее значимыми (в порядке значимости) факторами риска ИБС при СД являются: повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, артериальная гипертензия и курение. С-реактивный белок (СРБ) также является подтвержденным в проспективном исследовании независимым фактором риска ИБС при СД 2-го типа. Так, было установлено, что повышение уровня СРБ (>3 мг/л) было предиктором смерти в результате ИБС независимо от половых, возрастных характеристик, уровня общего холестерина (ОХ), длительности СД, уровня глюкозы крови, артериальной гипертензии, вредных привычек (курения), индекса массы тела [19].

Установлено, что ключевым патогенетическим фактором развития СД 2-го типа является инсулинорезистентность (ИР)³ [23]. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа и ИР существует характерный липидный спектр (повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень липопротеидов высокой плотности, нормальный или повышенный уровень ЛПНП), имеются качественные изменения спектра ЛПНП, более интенсивно происходят процессы окисления частиц ЛПНП [23, 24]. В итоге перечисленные патогенетические аспекты, влияние ИР, а также гипергликемия играют роль в процессе атерогенеза посредством индукции воспаления, вазоконстрикции и усиления тромбообразования [9, 25]. Представляет интерес исследование К. Shinozaki и соавт. (1996), в котором была выявлена значимая взаимосвязь выраженности ИР и коронарного атеросклероза⁴ (при ангиографическом подтверждении последнего) [31].

В настоящее время выявлены новые предикторы риска ИБС, а именно генетические факто-

ры, отвечающие за метаболизм липидов, иммунное воспаление, функцию эндотелия, обмен глюкозы, ремоделирование сердца и сосудов [32]. В связи с вышесказанным продолжается активное выявление молекулярно-генетических предикторов ИБС и ее неблагоприятного течения.

СД 2-го типа, как и ИБС, является заболеванием с полигенным типом наследования, с вовлечением большого числа генов в развитие патологического процесса, при этом процессы, обусловленные этими генами, тесно взаимодействуют между собой, что создаёт определённые трудности изучения генетических основ этих заболеваний. Анализ современной научной литературы показывает зачастую противоречивый характер результатов исследований в разных странах и популяциях. Данное наблюдение представляет большой интерес для дальнейших исследований. В литературе описаны различные направления изучения генетических маркеров, ответственных за разные патогенетические звенья развития сердечно-сосудистых осложнений.

За последние 10 лет отмечается значительное накопление генетических данных благодаря снижению затрат на генотипирование и новым генетическим разработкам. Эти новые технологии в сочетании с мутацией генотипов (условное приписывание им свойств на основании статистических предположений) позволяют проводить более быструю, эффективную с точки зрения затрат и всеобъемлющую оценку общих генетических вариантов в масштабах всего генома. Например, исследования общегеномных ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS), такие как CARDIOGRAM, C4D и DIAGRAM, привели к открытию 87 генетических вариантов, связанных с ИБС, и 58 генетических вариантов, ассоциированных с СД 2-го типа, благодаря использованию данных 63 746 пациентов в исследуемой группе и 130 681 в контрольной и 34 840 в исследуемой и 114 981 в контрольной группах соответственно [33, 34]. Эти большие наборы данных обеспечивают достаточную силу для обнаружения

³ В механизме развития ИР важную роль играет наличие ожирения центрального типа, стимулирующее ее возникновение различными путями. Например, свободные жирные кислоты обладают блокирующим действием на ингибирование инсулином процессов глюконеогенеза. При ожирении увеличивается секреция цитокинов (TNF- α , TNF- β , ИЛ-6), влияющих на чувствительность клеток и тканей-мишеней к инсулину. Жировая ткань обладает гормон-продуцирующей функцией. Гормоны лептин и резистин, попадая в системный кровоток, тормозят транспорт глюкозы и угнетают инсулин-опосредованный захват глюкозы в клетках, кроме того, резистин участвует в воспалительных процессах в эндотелии и пролиферативных процессах в гладкомышечных клетках сосудов [20–22].

⁴ Согласно ангиографическим данным у больных СД наблюдается более распространенное и диффузное (трехсосудистое или многосегментарное поражение коронарной артерии), атеросклеротическое сосудистое поражение, с более выраженной кальцификацией коронарных сосудов и меньшей развитостью коллатерального кровообращения [26–28]. При этом для атеросклеротической бляшки при диабете характерны увеличение объема липидного ядра и эрозий, инфильтрация воспалительными клетками, а во вновь образовавшихся бляшках обнаруживается большее число некротических областей, что способствует сужению просвета коронарных сосудов и проявлениям ишемии [29]. При нестабильной стенокардии у больных СД по данным ангиографии чаще встречаются эрозированные бляшки и интракоронарные тромбы [30].

генетических ассоциаций, которые, возможно, не достигли бы значимости в рамках генома в менее объёмных исследованиях, а также способность идентифицировать дополнительные локусы в патофизиологии диабета и определять потенциальные мишени для лекарств.

Использование больших генетических наборов данных позволяет глубже понять механизмы, связывающие диабет с коронарным атеросклерозом и промботическими осложнениями. Так, предыдущие исследования показали, что существует генетическая связь между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [35]. В. Bulik-Sullivan и соавт. (2015) изучали генетическую корреляцию между 276 парами сложных признаков с использованием суммарной оценки из 24 GWAS [36]. Авторы показали, что коронарный атеросклероз коррелирует с СД 2-го типа ($p=3,12 \times 10^{-7}$) и HbA1C ($p=0,006$). Хотя это исследование показывает, что существует генетическая корреляция между диабетом и локусами коронарного атеросклероза на уровне всего генома, поиск конкретных вариантов, связанных как с атеросклерозом, так и с диабетом, может представлять определенные сложности. Например, в исследовании R.A. Scott и соавт. (2016) отмечалось, что миссенс вариант (rs10305492) в области кодирования гена рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R) ассоциирован с более низким уровнем глюкозы натощак и сниженным риском как диабета, так и ССЗ [38]. Тем не менее до недавнего времени по-прежнему не хватало прямых доказательств, показывающих общий биологический путь или локус по всему геному, что скорее всего связано с недостаточно сильными GWAS-исследованиями.

С помощью метода GWAS можно оценить до 2 000 000 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNP). Этот подход позволяет выявлять ассоциации SNP с конкретным полигенным заболеванием. Например, V. Steinthorsdottir и соавт. (2007) выявили ассоциацию полиморфизма гена CDKAL1 с СД 2-го типа, которая в дальнейшем подтвердилась в ряде других работ [37]. Однако, по данным E.J. Cheon и соавт. (2018), полиморфизм гена CDKAL1 также связан с особенностями транспорта ЛПВП [39]. Эти результаты указывают на генетическую общность развития атеросклероза и СД 2-го типа. Исследования GWAS дают возможность проводить изучение общих генетических вариантов полигенных заболеваний (СД 2-го типа, ИБС) в больших масштабах, что позволяет идентифицировать новые потенциальные локусы этих заболеваний. С момента начала активного использования GWAS были проведены крупные исследования общегеномных ассоциаций

как для СД 2-го типа (DIAGRAMw3, MAGIC), так и для коронарного атеросклероза и ИБС (CARDIoGRAM, C4D). При последующем анализе ассоциаций в этих исследованиях были выявлены общие ключевые локусы для СД 2-го типа и коронарного атеросклероза на 2-й и 9-й хромосомах (2q36.3-IRS1 и 9p21.3). Большая доля «перекрестных» генетических факторов риска приходится на аллели, отвечающие за гликемический обмен. Так, например, аллели, отвечающие за уровень инсулина натощак (FI-raising alleles), непосредственно связаны с риском возникновения СД 2-го типа и с нарушениями липидного обмена, а также с увеличением массы тела, что в свою очередь приводит к повышению сердечно-сосудистого риска (ССР) [40]. При более детальном изучении локуса 9p21.3 выявлены SNP как для СД 2-го типа, так и для коронарного атеросклероза, однако они связаны не с генами, кодирующими белок, а с длинной некодирующей РНК ANRIL, ближайшими белок-кодирующими генами к которой являются CDKN2A и CDKN2B. ANRIL влияет на экспрессию CDKN2A/B на эпигенетическом уровне, что приводит к прогрессированию атеросклероза и повышению рисков сердечно-сосудистых осложнений [41]. В ряде исследований также отмечается, что нарушения регуляции экспрессии CDKN2A/B вследствие особенностей активности ANRIL не только влечет за собой сердечно-сосудистые осложнения, но и повышает риск возникновения СД 2-го типа и некоторых других патологий [42]. В результате исследований этих генов была сформулирована концепция механизма их влияния на развитие кардиологических и метаболических заболеваний. CDKN2A/B–ANRIL модулируют развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) путем воздействия на пролиферацию клеток и формирование определенных фенотипов иммунных клеток, что приводит к прогрессированию атеросклероза. Помимо этого, изменения фенотипов иммунных клеток влияют на ИР и приводят к возникновению СД 2-го типа. Более того, данные гены участвуют в контроле обмена глюкозы, влияя на секрецию инсулина, функцию β -клеток и синтез глюкозы в печени [43].

W. Zhao и соавт. (2017) провели GWAS-исследование в разных этнических группах для изучения общей генетической этиологии диабета и ишемической болезни сердца. В данное исследование были включены 265 678 пациентов с СД 2-го типа и 260 365 пациентов с ИБС. Авторы выявили 16 новых локусов, ассоциированных с диабетом, и один – с ИБС. В исследовании было подтверждено, что генетически опосредованное увеличение риска диабета ассоциировано с более вы-

соким риском ИБС ($p < 10^{-8}$). Кроме того, авторы также показали, что 24% локусов, ассоциированных с диабетом, также ассоциированы с ИБС ($p < 10^{-25}$). Этот совместный анализ также выявил 8 генетических вариантов, которые были связаны как с СД 2-го типа, так и с ИБС. Было показано, что аллель, повышающий риск СД 2-го типа, также увеличивает риск ИБС для 7 из 8 генетических вариантов, выявленных при совместном анализе. Эти 7 генетических вариантов включают в себя: 3 генетических варианта, которые ранее были связаны с диабетом 2-го типа (гены TCF7L2, HNF1A, и STRB1/2), 2 генетических варианта, которые ранее были связаны с ИБС (MRAS и ZC3HC1), и 2 новых генетических варианта, которые были связаны с СД 2-го типа (MIR17HG и CCDC92). Интересно, что восьмой генетический вариант из совместного анализа (rs4420638 в локусе гена APOE) был связан с повышенным риском СД 2-го типа (ОШ 1.08; 95%ДИ=1.05-1.11; $p=8.8 \times 10^{-8}$) и уменьшением риска развития ИБС (ОШ 0.89; 95%ДИ=0.85-0.93; $p=1.8 \times 10^{-6}$). Последний генетический вариант также был связан с увеличением соотношения ЛПВП и индексом талия/бедро, а также со снижением ЛПНП, ОХ, триглицеридов и размера частиц ЛПНП [44].

Несколько крупных проспективных наблюдательных исследований, основанных на принципах Менделевской рандомизации⁵, показали, что диабет является значимым фактором риска ССЗ. Сотрудничество по выявлению факторов риска (ERFC) показало, что у пациентов с диабетом имелся в 2 раза больший риск развития ССЗ (ОР 2.00; 95%ДИ=1.83-2.19, в 102 исследованиях) [46]. Аналогичным образом, у пациентов с диабетом имелся в 2 раза более высокий риск смерти по сосудистым причинам по сравнению с таковым у пациентов без диабета (ОР 2.32; 95%ДИ=2.11-2.56, в 97 исследованиях) [47].

В отечественных и зарубежных исследованиях в течение длительного периода времени проводится изучение наследственной предрасположенности к таким многофакторным заболеваниям, как СД 2-го типа, а также развитию атеросклероза и его осложнений ввиду необходимости более точной диагностики этих заболеваний и выбора оптимальной терапевтической схемы. Исследова-

ние полиморфных вариантов генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез изучаемых многофакторных заболеваний, имеет большую практическую значимость.

В литературе имеются данные о вкладе частых и редких вариантов нуклеотидной последовательности генов, участвующих в обменных, физиологических, воспалительных процессах и т.д. (например, регуляция уровня липопротеидов крови) [48]. В исследованиях показано, что регуляторные пептиды ассоциированы с распространенностью атеросклероза, а также влияют на воспалительные процессы в стенке сосуда [49]. Адипонектин является гормоном, регулирующим уровень глюкозы крови и процессы окисления жирных кислот. Низкий уровень адипонектина связан со снижением окисления липидов, повышением концентрации триглицеридов и нарушением потребления глюкозы тканями. Уменьшение адипонектина в плазме отмечается у пациентов, страдающих ожирением и СД 2-го типа [50].

Поскольку на уровень адипонектина в плазме влияют генетические факторы, такие как SNP гена адипонектина (ADIPOQ), расположенного на хромосоме 3q27, имеются многочисленные данные о наличии ассоциаций между полиморфизмами ADIPOQ и ИБС, СД 2-го типа, ожирением и ИР. Некоторые исследования указывают на связь SNP указанного гена с ИБС и СД 2-го типа [51]. Наиболее распространенными и изученными SNP гена ADIPOQ являются rs2241766 и rs1501299. В rs2241766 полиморфизм проявляется заменой T/G во 2-м экзоне, а в rs1501299 — заменой G/T во 2-м интроне. Влияния SNP на развитие ИБС у пациентов с СД 2-го типа были отмечены в ряде исследований, однако результаты являются зачастую противоречивыми. Так, в исследовании S. Vassì и соавт. (2004) [52] и E. Filippi и соавт. (2005) [53] никаких ассоциаций между полиморфизмом rs2241766 и риском ИБС у больных СД 2-го типа не обнаружено. Однако в исследовании L. Foucan и соавт. (2013) [54] и M. Mofarragh и соавт. (2016) [55] выявлены значимые ассоциации.

При исследовании ассоциаций полиморфизма rs1501299 с ИБС определенная протективная роль была отмечена в исследовании L. Qi и соавт. (2006) и S. Vassì и соавт. (2004) [52, 56]. В работе L. Foucan

⁵ Использование аналитического метода, называемого Менделевской рандомизацией, является полезным инструментом для выявления потенциальных причинно-следственных связей генетических вариантов. Этот анализ основан на принципе, заключающемся в том, что генетические варианты связаны как с заболеванием, так и с фактором риска и могут быть унаследованы или не унаследованы согласно случайному процессу распределения, который происходит во время мейоза гамет. Менделевская рандомизация гарантирует, что на анализ не повлияют факторы, которые могут приводить к погрешностям в оценке ассоциаций, например, конфаундинг-факторы и обратная причинность. Кроме того, МР-анализ может помочь прогнозировать потенциальные эффекты лекарственных препаратов, когда по результатам РКИ есть только ограниченные доказательства [45]. Принятие принципов Менделевского рандомизационного анализа позволяет проверить, являются ли отношения причинными, а также определить силу причинной связи.

и соавт. (2013) [54] не было найдено значимой ассоциации между rs1501299 и ИБС, однако в исследовании G. Mohammadzadeh и соавт. (2016) [57], наоборот, отмечалась ассоциация указанного полиморфизма с повышенным риском ИБС. Спорные результаты возникали из-за различных популяций и больших выборок пациентов.

Для лучшего понимания потенциальных ассоциаций между полиморфизмами rs2241766 и rs1501299 и риском ИБС у больных сахарным диабетом 2-го типа был проведен метаанализ 12 исследований с общим количеством пациентов 3996 и контрольной группой, состоящей из 8876 человек [58]. Для оценки корреляции полиморфизма rs2241766 были включены все 12 исследований с 2136 пациентами в исследуемой группе и 3391 в контрольной; для rs1501299 - 1860 пациентов в исследуемой группе и 5485 в группе контроля по данным 10 исследований. Не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма rs2241766 с ИБС при СД 2-го типа на основании комбинированных результатов всех исследований. Тем не менее в исследованиях обнаружена значительная гетерогенность. Для дальнейшего изучения был проведен анализ подгрупп, и в различных подгруппах были обнаружены значимые ассоциации. Результаты показали, что полиморфизм rs2241766 был ассоциирован со снижением риска ИБС в рецессивной модели (GG против GT+TT: ОШ=0.45; 95%ДИ=0.27-0.73; $p=0.001$) в подгруппе, состоящей из исследований, включавших более 500 пациентов. Однако в подгруппе, включавшей исследования с проведением генотипирования (методом ПЦР-ПДРФ) в рецессивной модели, отмечался повышенный риск ИБС (GG против GT+TT: ОШ=2.05; 95%ДИ=1.23-3.39; $p=0.005$). В европеоидной подгруппе также отмечался повышенный риск ИБС (GT против GG: ОШ=1.26; 95%ДИ=1.06-1.49; $p=0.008$). Снижение риска ИБС у больных СД 2-го типа при исследовании полиморфизма rs1501299 было выявлено только в гомозиготной модели (TT против GG: ОШ=0.67; 95%ДИ=0.54-0.83; $p=0.0003$), в остальных четырех генетических моделях была обнаружена значительная гетерогенность. Поэтому был проведен анализ чувствительности для определения источника гетерогенности. Гетерогенность значительно снижалась в аллельных моделях, доминантных моделях и гетерозиготных моделях после исключения исследования Mohammadzadeh и соавт. В аллельной модели отмечался пониженный риск (T против G: ОШ=0.86; 95%ДИ=0.76-0.98; $p=0.02$). Кроме того, снижение риска также было обнаружено в рецессивной модели (TT против TG+GG: ОШ=0.47; 95%ДИ=0.33-0.67; $p<0,0001$) после исключения исследования Katakami и соавт. Про-

веденный метаанализ показал, что полиморфизм rs1501299 может играть протективную роль при ИБС и возможную протективную роль при наличии аллеля T и генотипа TT у пациентов с ИБС и СД 2-го типа. На основе проведенного анализа установлено, что полиморфизм rs2241766 связан со значительным увеличением риска ИБС в европеоидной подгруппе. Однако для уточнения результатов требуются дополнительные исследования.

Некоторые авторы выдвигали предположение о влиянии вариантов гена ADIPOQ на развитие атеросклероза, так как была продемонстрирована ассоциация редких вариантов гена ADIPOQ и гипертриглицеридемии [59]. Кроме того, другими авторами установлена ассоциация плазменного уровня гормона адипонектина и степени выраженности атеросклероза с рядом SNP гена ADIPOQ, при этом одни и те же SNP в различных популяциях имеют разное влияние на уровень адипонектина и развитие СД [60–63].

Представляют интерес данные отечественных исследований по изучению генетических маркеров генов адипонектин-опосредованного пути, связанных с развитием коронарного атеросклероза, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, ИР и СД 2-го типа. Так, в исследовании С.А. Сметнева и соавт. (2018) среди выбранных SNP гена ADIPOQ (rs17300539, rs182052, rs2241766 и rs266729), показавших связь с уровнем адипонектина в предшествующих исследованиях, не было выявлено ассоциаций с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза. Однако после объединения в единую шкалу генетического риска (ШГР) аллелей трех исследуемых SNP (rs17300539, rs182052, rs266729) была выявлена корреляция ШГР с нестабильной стенокардией ($p=0.024$), в связи с этим авторы выдвинули предположение о наличии косвенной связи ШГР с атеросклерозом. Кроме того, в рассматриваемом исследовании ШГР была связана с уровнем адипонектина ($p=0.012$), наличием СД 2-го типа ($p=0.01$), уровнем ОХ ($p=0.029$) и ЛПНП ($p=0.031$) [64]. В другом исследовании Д.С. Ходырева и соавт. (2015) было установлено, что в русской популяции ген ADIPOR2 [ген рецептора к адипонектину типа 2 (AdipoR2), расположенного на хромосоме 12p13.33], а именно один из полиморфных маркеров (rs11061971), ассоциирован с развитием СД 2-го типа. Так, наличие аллеля A и генотипа AA было связано со снижением риска развития СД 2-го типа (ОШ=0.76; 95%ДИ=0.64-0.91; $p=0.004$ и ОШ=0.75; 95%ДИ=0.58-0.97; $p=0.011$ соответственно), у носителей аллеля T и генотипа TT вероятность развития СД 2-го типа была выше (ОШ=1.31; 95%ДИ=1.09-1.57; $p=0.004$ и

ОШ=1.63; 95%ДИ=1.13-2.35; $p=0.011$ соответственно) [65].

Оксидативный стресс, как сказано выше, играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании СД 2-го типа и его осложнений. Метаболические нарушения при СД 2-го типа вызывают митохондриальное избыточное производство АФК, которые являются центральным в патогенезе сосудистых осложнений при диабете. Одним из важнейших в данном вопросе генов является SOD3, расположенный в локусе хромосомы 4 (4q21), отвечающий за образование внеклеточной супероксиддисмутазы (EC-SOD). EC-SOD в свою очередь представляет собой один из антиоксидантных ферментов, связанных с поверхностью клеток эндотелия и внеклеточным матриксом в кровеносных сосудах. Представляет интерес исследование полиморфизма rs699473 гена SOD3 как наиболее изученного в этой области, полиморфизм rs699473 локализован во втором экзоне и ведет к замене аргинина на глицин в положении 213 нуклеотидной цепи (Arg213Gly). В проведенных исследованиях продемонстрировано, что у носителей Arg213Gly полиморфизма гена SOD3 риск развития ИБС в 1.5 раза выше по сравнению с группой контроля (95% ДИ 1.1-2.1) [66].

Важную роль в защите организма от оксидативного стресса, в особенности от окисления липидов, играет фермент параоксаназа 1, которую кодирует ген PON1. Исследования ассоциаций полиморфизма гена PON1 (в частности, замена Glu на Arg в 192-м кодоне) указывают на повышенное развитие ССЗ. Так, аллель Arg192 может служить маркером повышенного ССР у больных СД 2-го типа в некоторых популяциях [67]. Система тиоредоксина, а именно Trx2⁶, играет решающую роль в поддержании функции эндотелиальных клеток и профилактике развития атеросклероза, частично за счет снижения окислительного стресса и увеличения биодоступности NO. Ген тиоредоксинредуктазы 2 (TXNRD2) локализован на хромосоме 22q11.21. TXNRD2 состоит из 18 экзонов сравнительно небольшого размера. В работе S. Kariž и соавт. (2015) проводился анализ ассоциации полиморфизма гена TXNRD2 с развитием ИМ на фоне СД 2-го типа. В результате исследования у 811 из 972 пациентов с СД 2-го типа была сопутствующая ИБС, а у 161 пациента в анамнезе имелся ИМ. В исследовании рассматривались три полиморфизма гена TXNRD2: rs1548357, rs4485648 и rs5748469. Исследователи установили, что rs1548357 полиморфизм

гена TXNRD2 (генотипов ТТ) связан с развитием ИМ у пациентов с СД 2-го типа (ОШ=0.589; 95%ДИ=0.368-0.942; $p=0.027$) [69].

Большое число генетических исследований посвящено изучению нарушений липидного обмена как одного из ведущих механизмов в формировании ССЗ. А.П. Федорова и соавт. (2017) провели исследование группы из 108 пациенток с ИБС на фоне СД 2-го типа и гипотиреоза с целью определения частоты аллелей и генотипов генов PON1 – Gln192ArgA>G и APOC3 – 3238C>G, последний кодирует аполипопротеин С3 (компонент хиломикрон, ЛПНП и ЛПВП) [70]. Авторами были установлены ассоциации полиморфизмов Gln192Arg PON1 и C3238G APOC3 у пациенток с ИБС на фоне диабета. Так, носительство гомозиготного генотипа PON1-AA было связано с повышением риска развития ИБС у пациенток с СД 2-го типа в 1,5-2 раза, а гетерозиготного генотипа APOC3-CG – с повышением риска ИБС в 1,5 раза, при этом в группе женщин с ИБС и СД 2-го типа чаще встречалось носительство гомозиготного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 (ОШ=9.8; 95%ДИ=1.15-84.8; $p=0.03$). Также у женщин с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа установлено более частое носительство аллеля С ($p=0.02$) и CG генотипа ($p=0.01$) полиморфизма C3238G APOC3 (ОШ=2.8; 95%ДИ=1.0-7.8).

В ряде исследований ген аполипопротеина Е (APOE) рассматривается как один из наиболее вероятных генов-кандидатов, который может быть связан с ИБС у пациентов с СД 2-го типа. Ген APOE, расположенный на хромосоме 19q13.2, кодирует аминокислотную последовательность белка аполипопротеина Е, находится в кластере с геном аполипопротеина С1 и С2. APOE является полиморфным геном, и его наиболее часто изучаемыми аллелями (изоформами) являются epsilon2 ($\epsilon 2$), epsilon3 ($\epsilon 3$) и epsilon4 ($\epsilon 4$). Различия между тремя изоформами заключаются в локализации аргинина и цистеина в последовательности аминокислот. Аллели APOE детерминируются rs7412 и rs429358 однонуклеотидными полиморфизмами. Три аллеля APOE- $\epsilon 2$ (cys112 и cys158), APOE- $\epsilon 3$ (cys112 и arg158) и APOE- $\epsilon 4$ (arg112 и arg158) дают шесть различных генотипов: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$. Поскольку аллель $\epsilon 3$ или же генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$ являются наиболее распространенными среди населения, они используются в качестве «эталона» в генетических моделях [71].

⁶ Митохондрии продуцируют 85–90% клеточных АФК и считаются их основным источником для окислительно-восстановительных реакций. Trx обеспечивает первичную линию защиты от произведенных АФК в митохондриальной дыхательной цепи, что осуществляется путем обратимого окисления в двух остатках цистеина (Cys-32 и Cys-35) и восстановления Trx редуктазой и НАДФН впоследствии. В митохондриальном матриксе система тиоредоксина состоит из Trx2, Trx редуктазы 2 (TrxR2) и пероксиредоксина 3 [68].

Изучению роли полиморфизмов APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ в развитии ИБС у пациентов с СД 2-го типа посвящено много научных исследований, но их результаты достаточно противоречивы. Одно из первых исследований связи между полиморфизмом гена APOE и СД 2-го типа, осложненным ИБС, было проведено в китайской популяции. Результаты показали, что наличие аллеля APOE- $\epsilon 4$ повышает риск развития ИБС при СД 2-го типа [71]. В других исследованиях также были подтверждены полученные результаты [72]. Однако в ряде исследований было обнаружено, что аллель APOE- $\epsilon 2$ может быть связан с риском развития ИБС при СД 2-го типа [73]. Кроме того, в некоторых работах не было найдено значимой связи между полиморфизмами APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ и риском развития ИБС при СД 2-го типа [74].

В недавнем метаанализе, проведенном с целью продемонстрировать ассоциации между полиморфизмом гена APOE ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) и риском развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа, был осуществлен систематический обзор и анализ опубликованных исследований, посвященных изучению липидного обмена. Авторы исследования смогли доказать наличие ассоциации между полиморфизмом APOE ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) и ИБС у пациентов с СД 2-го типа. В метаанализе были приведены данные о наличии значительной связи между мутацией APOE $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/\epsilon 4$ против $\epsilon 3/\epsilon 3$: ОШ=1.69; 95%ДИ=1.38-2.08; $p < 0.001$; $\epsilon 4/\epsilon 4$ против $\epsilon 3/\epsilon 3$: ОШ=2.72; 95%ДИ=1.61-4.60; $p < 0.001$; $\epsilon 4/\epsilon 4$ + $\epsilon 3/\epsilon 4$ против $\epsilon 3/\epsilon 3$: ОШ=1.83; 95%ДИ=1.52-2.22; $p < 0.001$; $\epsilon 4$ против $\epsilon 3$: ОШ=1.64; 95%ДИ=1.40-1.94; $p < 0.001$) и повышенным риском ИБС у больных с СД 2-го типа, при этом для мутации $\epsilon 2$ данная ассоциация не подтвердилась [71]. Тем не менее считается, что ИБС у пациентов с СД 2-го типа имеет многофакторный механизм, в котором участвует множество предрасполагающих генов.

Как известно, липопротеинсвязанные механизмы связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2-го типа. Например, было установлено, что уровень ЛПНП является независимым фактором риска развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа [75]. Также изначально известны важная роль гена APOE в липидном обмене в плазме крови и, следовательно, его влияние на липидный профиль в организме. Три аллеля APOE ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) отличаются друг от друга только одной или двумя аминокислотами в положениях 112 и 158, но эти небольшие различия меняют структуру и функции гена APOE. В целом аллель APOE- $\epsilon 4$ связан с более высоким, а аллель APOE- $\epsilon 2$ — с более низким уровнем ОХ и ЛПНП в плазме по сравнению с алле-

лем APOE- $\epsilon 3$ [76, 77]. Следовательно, нарушения обмена липопротеидов могут объяснить, по крайней мере частично, ассоциации между полиморфизмами APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ и риском ИБС у пациентов с СД 2-го типа.

Несколько метааналитических исследований были проведены ранее для оценки ассоциации между полиморфизмами APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ и риском развития ИБС в общей популяции. В исследовании Y. Song и соавт. (2004) впервые было обнаружено, что у носителей аллеля APOE- $\epsilon 4$ имелся на 42% более высокий риск ИБС (ОШ=1.42; 95%ДИ=1.26-1.61) по сравнению с таковым у носителей генотипов $\epsilon 3/\epsilon 3$ [78]. Полученные данные также подтверждались в ряде других метаанализов [79, 80].

Как известно, существуют формы диабета, в патогенезе которых играют немаловажную роль генетические дефекты функции β -клеток. Ген ядерного фактора 1a гепатоцитов (HNF1a, также известный в качестве транскрипционного фактора-1) на хромосоме 12q24 кодирует фактор транскрипции, который связывается с промоторами различных генов, экспрессирующихся преимущественно в печени. Различные участки гена HNF1a транскрибируются в специфические изоформы HNF1a, которые могут отвечать за различные функции, которые до сих пор остаются не до конца ясными. Этот транскрипционный фактор осуществляет регуляцию некоторых генов, участвующих в метаболизме липопротеинов, в том числе аполипопротеины, ферменты, синтезирующие холестерин, переносчики желчных кислот, а также стимулированная глюкозой секреция инсулина [81]. Следовательно, изменения в кодирующем гене могут привести к нарушениям в различных метаболических путях, связанных с функцией печени. В настоящее время мутации в гене HNF1a, как известно, являются наиболее распространенной причиной MODY-диабета (сахарного диабета взрослого типа у молодых), тяжелой наследственной аутосомно-доминантной формы СД, который характеризуется дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [82].

SNP в гене HNF1a связаны с изменениями концентрации СРБ, что является вероятным маркером риска ССЗ, в частности ИБС и ИМ, а также принимают участие в патогенезе дислипидемических расстройств. В то же время мутации в гене HNF1a обнаруживаются и у пациентов с СД 2-го типа [83, 84]. По некоторым данным, ген HNF1a является общим геном предрасположенности к ИМ, СД 2-го типа, артериальной гипертензии и дислипидемии, что подтверждает большую роль указанного гена в патогенезе данных заболеваний [85].

Прогресс современного понимания участия оксидативного стресса и воспаления в патогенезе диабет-ассоциированного атеросклероза сопровождался исследованиями роли микро-РНК (miRNA) и микробиоты кишечника⁷. Ряд недавно проведенных исследований был посвящен участию miRNA в развитии ССЗ и СД 2-го типа. Среди всех имеющихся miRNA в организме человека имеется около 50 циркулирующих miRNA, предположительно, связанных с ССЗ. Кроме того, продолжают активно проводиться научные работы, направленные на исследование профиля miRNA у пациентов с СД 2-го типа и ожирением [90–92].

Нарушения регуляции miRNA способствуют развитию сахарного диабета и прогрессированию атеросклероза. miRNA являются потенциальными терапевтическими мишенями, и имеющиеся данные клинических испытаний показывают безопасность и эффективность терапии на основе miRNA. miRNA-33 участвует в регуляции липидного обмена, регуляции генов воспаления и оксидативного стресса при атеросклерозе [93]. miRNA-155 рассматривается в качестве терапевтической мишени для эндотелиальной синтазы NO (eNOS) и нарушенной эндотелий-зависимой вазорелаксации. miRNA также влияет на рецепторы ангиотензина II первого типа (AT1R), регулируя экспрессию молекул, участвующих в эндотелиальном воспалении: VCAM-1 и MCP-1 [94].

Одно из исследований по изучению роли miRNA было проведено в группе пациентов с ожирением 1-2-й степени и СД 2-го типа. Пациенты были разделены на группы с ИБС и без ИБС. Авторами проводилось определение 9 miRNA: miRNA-1, miRNA-21, miRNA-26a, miRNA-27, miRNA-33a, miRNA-33b, miRNA-133a, miRNA-133b, miRNA-208. По результатам исследования установлено, что экспрессия miRNA-21 и miRNA-27a в группе с ИБС статистически значимо выше (miRNA-21, $p=0.011$; miRNA-27a, $p=0.021$), при этом в сравнении с группой пациентов без ИБС экспрессия miRNA-26a оставалась сниженной ($p=0.021$). miRNA-21, согласно данным предыду-

щих научных работ, участвует в регуляции гладкомышечных клеток в сосудах, снижает их пролиферативную активность, способствует процессам апоптоза и ее экспрессия повышена в атеросклеротических бляшках [95]. Кроме того, в предыдущих исследованиях были указания на то, что miRNA-27a может принимать участие во многих известных процессах, приводящих непосредственно или косвенно к прогрессированию атеросклероза, в том числе в таких процессах, как воспаление, липидный обмен, окислительный стресс, формирование ИР, гипергликемия [96].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, имеется довольно мало данных об изменениях экспрессии miRNA-155 или miRNA-33 при сахарном диабете и неясно, вызывает ли диабет их дисрегуляцию. Необходимо дальнейшее изучение для уточнения вовлеченности микроРНК в диабет-ассоциированный атеросклероз. Дальнейшие исследования в упомянутой области могут создать возможность для определения молекулярных патогенетических основ развития ИБС у пациентов с СД 2-го типа с помощью обнаружения специфичных miRNA, а также количественной оценки экспрессии miRNA.

Известно, что группа ядерных рецепторов, включающая рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPAR), является важным регулятором атерогенеза. Рецепторы PPAR- α действуют, как основные метаболические регуляторы катаболизма, рецепторы PPAR- γ отвечают за регулирование анаболизма и накопление энергии [97]. L162V полиморфизм гена PPAR- α , локализуемого на длинном плече 22-й хромосомы, связан с заменой лейцина на валин в 162-м положении и С на G в 484-м положении 5-го экзона гена PPAR- α . Установлено, что генотип L162V гена PPAR- α у пациентов с коронарным атеросклерозом, подтвержденным при ангиографии, выявляется в 4 раза чаще, чем у обследованных без ИБС, а также коррелирует с компонентами метаболического синдрома и ранним развитием ИБС (Northwick Park Heart Survey) [98, 99]. Кроме того, указанный гено-

⁷ Влияние микробиоты кишечника на нарушения обмена веществ, ожирение и СД широко известно, однако её влияние на ССЗ является предметом возрастающего интереса. При СД 2-го типа и атеросклерозе происходят сходные изменения, и они могут участвовать в процессе диабет-ассоциированного атеросклероза. Нарушения регуляции микробиоты кишечника при СД 2-го типа может непосредственно способствовать атерогенезу путем изменения продуктов обмена веществ, таких как холин, а также посредством окислительного стресса и воспаления [86]. СД вызывает дисфункцию микрофлоры, избыток грамотрицательных бактерий приводит к накоплению бактериальных липополисахаридов (ЛПС), которые могут активировать ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) для увеличения экспрессии воспалительных факторов, таких как IL-6 и TNF- α [87]. Избыточный рост кишечной палочки способствует выработке мочевой кислоты, что приводит к гиперпродукции свободных радикалов кислорода, вызывающих дисфункцию эндотелия сосудов [88]. Повышение концентрации холина индуцирует продукцию триптаминаоксида (ТМАО), обладающего кардиотоксическими свойствами и приводящего к повышенному формированию пенных клеток и развитию атеросклеротических бляшек [89]. Выявление бактериальных метаболитов позволяет оценивать микробные пути как в роли медиаторов, так и в качестве потенциальных фармакологических мишеней при кардиометаболических нарушениях.

тип связан с ранним развитием диабета, а у его носителей, страдающих СД 2-го типа, отмечается более высокий уровень апопротеина AI и OX [100]. В проведенном ранее исследовании было установлено, что у носителей генотипа L162V и аллеля V162, страдающих ИБС, имеется повышенная активность С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона- γ (ИНФ- γ) – сывороточных факторов иммунного воспаления [101]. Наиболее известный полиморфизм гена PPAR- γ 2, локализованного на хромосоме 3p25, представляет собой замену цитозина на гуанин в 34-м положении экзона 2, которая приводит к замещению пролина на аланин в 12-м положении кодируемого белка. В мета-анализе Z. Wu и соавт. (2012) показано, что у носителей генотипов Pro12Ala и Ala12Ala в европейской популяции риск развития ИБС значительно выше, чем у носителей генотипа Pro12Pro [102].

Ввиду необходимости изучения прогностической значимости упомянутых полиморфизмов генов в отечественном исследовании Е.В. Шляхто и соавт. (2018) был проведен анализ наличия ассоциаций полиморфных вариантов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- γ 2 и L162V полиморфных вариантов гена PPAR- α , а также A603G полиморфизма гена тканевого фактора (ТФ) (A603G полиморфизм локализован в 5'- регионе промоторного участка гена ТФ) у 567 больных ИБС [103]. В данном исследовании была доказана ассоциация наличия СД 2-го типа ($p=0.001$), носительства аллеля V162 ($p=0.04$) и генотипа L162V гена PPAR- α ($p=0.045$), аллеля Ala12 гена PPAR- γ 2 ($p=0.03$) с дестабилизацией течения и неблагоприятными исходами ИБС. Так, установлена патогенетическая значимость PPAR- α в развитии ИБС. Согласно полученным данным, носительство генотипа L162V и аллеля V162 гена PPAR- α отмечалось значительно чаще у больных ИБС с наличием комбинированных конечных точек (таких, как прогрессирование стенокардии, сердечной недостаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, смертельного исхода). Также имелась тенденция к увеличению встречаемости генотипов Pro12Ala и Ala12Ala гена PPAR- γ 2 в группе больных ИБС с наличием конечных точек по сравнению с группой пациентов без них ($p=0,08$). При этом полиморфный аллель Ala12 гена PPAR- γ 2 встречался достоверно чаще ($p=0,03$) в группе больных ИБС с наличием комбинированной конечной точки, что также согласуется с данными ранее проведенных зарубежных исследований [104, 105].

Поскольку в более ранних исследованиях показано, что Pro12Ala полиморфизм гена PPAR- γ 2 связан с повышением уровня лептина и лептино-

резистентностью, Е.В. Шляхто и соавт. было высказано предположение о том, что имеется ассоциация между изучаемым полиморфизмом и гипертрофией миокарда, особенно при наличии у пациентов СД 2-го типа и ожирения, чем и объясняется связь аллеля Ala12 с неблагоприятными исходами ИБС. Как известно, гиперлептинемия приводит к повышению активации симпатической нервной системы, что в свою очередь способствует повышению артериального давления, увеличению частоты и силы сердечных сокращений с последующим развитием гипертрофии миокарда. Кроме того, повышение уровня лептина приводит к нарастанию уровня TNF- α (провоспалительного цитокина), который снижает антиатерогенные свойства PPAR- γ 2 в миокарде. Также повышенный уровень цитокина TNF- α способствует усилению выработки апелина (адипокина), оказывающего кардиотоническое действие, активирующего симпатическую нервную систему, что ведет к повышению артериального давления и закономерному развитию гипертрофии миокарда [106].

Кроме того, в исследовании Е.В. Шляхто и соавт. установлено, что наличие СД 2-го типа у больных ИБС повышало риск неблагоприятного прогноза в 2.5 раза (ОШ=2.55; 95%ДИ=1.22-5.31) [103]. Авторами также выявлена связь между наличием СД 2-го типа и смертностью (СД 2-го типа был у 82% умерших пациентов, $p=0.015$), что подтверждало имеющиеся результаты ранее проведенных исследований, показавших, что СД 2-го типа у больных ИБС – независимый фактор риска развития инфаркта миокарда, рецидивов приступов стенокардии, стенозов шунтов в период наблюдения за больными в течение 3 лет [107, 108].

Ген GLUL расположен на хромосоме 1q25 и кодирует глутаминсинтетазу, ответственную за образование глутамина из аммиака и глутаминовой кислоты, в некоторых исследованиях была подтверждена ассоциация одиночного нуклеотидного полиморфизма rs10911021 гена GLUL с риском развития ИБС при СД 2-го типа. В исследование L. Qi и соавт. (2013) было включено 1517 пациентов с ИБС и 2671 без ИБС в качестве группы контроля, страдающих СД 2-го типа. Результаты пациентов с СД 2-го типа сравнивались с результатами контрольных групп: 737 пациентов с ИБС и без диабета, а также 1637 пациентов без диабета и ИБС. Полиморфизм rs10911021 гена GLUL в хромосоме 1q25 был значительно связан с риском ИБС у больных СД 2-го типа, с частотой аллелей риска 0.733 против 0.679 в контрольной группе (ОШ=1.36; 95%ДИ=1.22-1.51; $p=2\times 10^{-8}$). Не выявлено никакой связи между указанным полиморфизмом и ИБС у пациентов без СД 2-го типа,

с частотой аллелей риска 0.697 против 0.696 в контрольной группе (ОШ=0.99; 95%ДИ=0.87-1.13]; $p=0.89$) [109]. Изучаемый локус, расположенный в гене *GLUL*, согласно результатам данного исследования, влияет на его экспрессию. Экспрессия гена *GLUL* в исследовании была достоверно связана с полиморфизмом rs10911021. Так, экспрессия гена была ниже на 32% у носителей гомозиготных аллелей риска (С/С) по сравнению с носителями гомозиготных протективных аллелей (Т/Т) и гетерозиготами ($p=0.0048$). В свою очередь снижение экспрессии гена влияет на метаболизм глутамата и глутамина в эндотелиальных клетках⁸ [109].

В отличие от значимых эпидемиологических корреляций между СД и атеротромботическими осложнениями ИБС, сахароснижающая терапия по данным рандомизированных клинических исследований приводила к неоднозначным результатам, и лишь некоторые исследования продемонстрировали положительный эффект [113–115].

Так, в метаанализе влияния сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые события интенсивный гликемический контроль приводил снижению нефатальных ИМ на 17% (ОШ=0.83; 95%ДИ=0.75-0.93) и к 15% снижению частоты сердечно-сосудистых событий (ОШ=0.85; 95%ДИ=0.77-0.93). Интенсивный гликемический контроль не оказал существенного влияния на частоту инсультов (ОШ=0.93; 95%ДИ=0.81-1.06) или смертность от всех причин (ОШ=1.02; 95%ДИ=0.87-1.19) [115]. В другом метаанализе, включавшем 19 РКИ, отмечалось, что на фоне интенсивного контроля гликемии, по сравнению со стандартной терапией, снижался риск нефатальных ИМ (ОР=0.90, 95%ДИ=0.83-0.96), однако не выявлено снижения рисков нефатальных инсультов (ОР=0.96; 95%ДИ=0.86-1.07), сердечно-сосудистой смертности (ОР=1.00; 95%ДИ=0.90-1.11) или смертности от всех причин (ОР=1.00; 95%ДИ=0.94-1.06). В метаанализе отмечено, что эффективность интенсивного гликемического контроля с целью снижения смертности увеличивается по мере возрастания базового уровня сердечно-сосудистой смертности (ОР=0.82; 95%ДИ=0.65-0.99) в ходе исследований, однако данная закономерность не отмечалась в отноше-

нии нефатальных ИМ, нефатальных инсультов и смертности от всех причин. Интенсивная сахароснижающая терапия, предположительно, дает положительный эффект в снижении смертности от ССЗ в популяциях с уровнем заболеваемости, превышающим примерно 6,3 сосудистых смерти на 1000 человеко-лет или при 6.3% среднем 10-летнем ССР [114].

Еще один метаанализ 13 исследований, в котором сравнивались группы пациентов с интенсивной и стандартной сахароснижающей терапией, показал, что интенсивная терапия не оказала существенного влияния на смертность от всех причин (ОР=1.04; 99%ДИ=0.91-1.19) или сердечно-сосудистую смертность (ОР=1.11; 99%ДИ=0.86-1.43). При этом интенсивная терапия приводила к уменьшению рисков нефатальных ИМ (ОР=0.85; 99%ДИ=0.74-0.96; $p<0.001$) и микроальбуминурии (ОР=0.90; 99%ДИ=0.85-0.96; $p<0.001$), однако на этом фоне возрастает риск развития тяжелой гипогликемии более чем в 2 раза (ОР=2.33; 99%ДИ=2.62-3.36; $p<0.001$). В анализе, ограниченном исследованиями высокого качества (более 3 баллов по модифицированной 5-балльной шкале качества A.R. Jadad), интенсивное лечение не было связано с каким-либо значительным снижением ССР, но приводило к увеличению риска застойной сердечной недостаточности на 47% ($p<0.001$) [113].

Также более новые исследования были сфокусированы на оценке эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (*SGLT2*) и агонистов *GLP-1* рецепторов на исходы ССЗ у больных с СД [116–118]. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что эмпаглифлозин, ингибитор *SGLT2*, снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо у 7020 пациентов с СД 2-го типа (ОР= 0.86; 95.02%ДИ=0.74-0.99; $p=0.04$ для превосходства) [117]. Аналогично, в исследованиях SUSTAIN-6 и LEADER было выявлено, что приём агонистов *GLP-1* рецепторов снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо у больных СД 2-го типа (ОР= 0.74; 95%ДИ=0.58-0.95; $p<0,001$ для не меньшей эффективности; при числе пациентов $N=3297$) и (ОР=0.87; 95%ДИ=0.78-0.97; $p<0.001$ для не меньшей эффективности и $p=0.01$ для превосходства; $N= 9340$) [116, 118].

⁸ Глутамат и глутамин играют важную роль в физиологии человека. Глутаминовая кислота является ключевым промежуточным продуктом нескольких метаболических путей, в частности γ -глутамильного цикла, благодаря которому вырабатывается антиоксидант глутатион, а глутамин участвует в регуляции пролиферации клеток, ингибировании апоптоза и передаче сигналов в клетках. Данные экспериментальных исследований указывают на то, что метаболизм глутамин/глутаминовой кислоты способствует регуляции секреции инсулина и метаболизма глюкозы. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что аномальный метаболизм этих аминокислот связан с резистентностью к инсулину, СД 2-го типа и ССЗ [110–112]. Однако остаются неясными точные механизмы, посредством которых изменения метаболизма глутамата и глутамин, такие, как наблюдаемые у носителей аллелей риска, могут привести к увеличению риска ИБС.

В исследовании R.A. Scott и соавт. (2016), о котором говорилось выше, оценивалась возможная ассоциация генетического варианта rs10305492 гена *GLP1R*, который является мишенью для препаратов группы агонистов рецепторов *GLP1*, с исходами ССЗ в группе, включавшей более 11 806 пациентов, с помощью метода целевого экзомного секвенирования и в группе из 39 979 пациентов с использованием метода целевого генотипирования. Авторы сообщили, что генетический вариант rs10305492 был связан со сниженным уровнем глюкозы натощак, а также сниженным риском развития СД 2-го типа и ИБС (ОШ=0.93; 95%ДИ=0.87-0.98; $p=0.0092$) [38].

Для снижения вмешивающегося влияния плеiotропного действия генов было разработано несколько статистических методов для корректировки МР-анализа на другие факторы риска. Эти подходы позволяют выделять причинные влияния на риск ССЗ среди совокупности данных факторов риска ССЗ и нарушений метаболизма глюкозы.

S. Ross и соавт. (2015) с помощью Менделевской рандомизации оценили влияние нарушений обмена глюкозы на риск развития ИБС, используя данные исследований *CARDIoGRAM*, *C4D* и *DIAGRAM*. Это исследование отличалось от других МР-анализов тем, что авторы пытались исключить вмешивающийся фактор плеiotропии, стратифицируя генетическое влияние диабета по другим сердечно-сосудистым факторам риска, включающим в себя: гиперхолестеринемию, гипертонию и ожирение. Корректировка позволила авторам оценить прямое и независимое влияние сахарного диабета на риск развития ИБС. Это было достигнуто с использованием мультивариативных моделей, скорректированных с учетом влияния каждого варианта непосредственно на ИБС в отдельности на генетическое влияние на ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ОХ и ИМТ. В результате были получены данные о том, что генетические варианты, связанные с диабетом, повышают риск развития ИБС (ОШ=1.63; 95%ДИ=1.23-2.07; $p=0.002$) [119]. Сходные результаты были получены в исследовании O.S. Ahmad и соавт. (2017) при проведении скорректированного МР-анализа. Генетическое влияние СД 2-го типа увеличивает риск ИБС (ОШ=1.11; 95%ДИ=1.05-1.17, на единицу увеличения шансов развития диабета, $p=0.000088$). Напротив, влияние генетически обусловленных различий уровней глюкозы натощак у пациентов без диабета было связано с незначительным увеличением риска ИБС (ОШ=1.15; 95%ДИ=1.00-1.32; $p=0.05$) [120].

Все данные рассмотренных выше научных работ говорят о важности дальнейшего исследования предрасполагающих генетических факторов, так

как их вклад в развитие СД 2-го типа и атеросклероза существенно различается в зависимости от выборки пациентов и изучаемой популяции. Все это указывает на необходимость поиска новых биохимических и генетических маркеров ССЗ и СД 2-го типа. Выявление генетических маркеров позволит установить основные патофизиологические механизмы обоих состояний и их взаимосвязь, что будет способствовать разработке наиболее оптимальных терапевтических схем. Кроме того, полученные данные о наследственной предрасположенности к СД 2-го типа и атеросклерозу, их генетических маркерах станут основой для проведения профилактических мероприятий у здоровых, особенно молодых людей, до развития даже начальных стадий заболевания, и оценки индивидуального генетического риска. Перечисленное, несомненно, внесет большой вклад в развитие персонализированной медицины, т.е. станет возможным проводить действительно первичную профилактику атеросклероза, ССЗ, а также у лиц как с диагностированным СД 2-го типа, так и на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

Литература

см. <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1357>

Для корреспонденции/Corresponding author
Зюзина Жанна / Zuzina Zhanna
jannazu@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует