

*На правах рукописи*

Иванцов Евгений Николаевич

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ  
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РАЗВИТИЕМ  
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

3.1.20 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Хасанов Нияз Рустемович**

**Официальные оппоненты:**

**Явелов Игорь Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия;

**Загидуллин Науфаль Шамилевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Россия.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт Петербург, Россия.

Защита диссертации состоится «11» марта 2022 г. в 9:00 на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
Хасанова Гульшат Рашатовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В мире в период с 2000 по 2016 годы смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в возрастной группе 30-70 лет снизилась на 19%, оставаясь лидером по этому показателю, унося ежегодно 17,7 миллионов жизней (Колпачкова А.А., Соколова Е.В., Напалков Д.А., 2017). При наблюдаемом снижении числа смертей, распространенность ССЗ растет. Во всем мире к 2030 году ожидается рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) с 1655 до 1845 на 100 000 населения (Khan M. A., 2020).

Российская Федерация отнесена к странам высокого риска ССЗ, что обуславливает повышенный интерес к изучению заболеваний сердца и сосудов, в том числе, изучению острого коронарного синдрома (ОКС) в России. ОКС является клинической формой ИБС, объединяющей инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ, нестабильную стенокардию (Collet J.P. et al., 2020). Наиболее частой причиной возникновения ОКС является коронарный атеросклероз, развитие которого ассоциировано с наличием факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) (Hajar R., 2017).

ИБС характеризуется атеросклерозом коронарных артерий (КА), хотя может протекать бессимптомно даже при выраженном коронарном атеросклерозе (Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G., 2016). Различные методики оценки функционального резерва коронарного кровотока обнаруживают порог клинической значимости на уровне 40-70% стеноза КА (Neaton J. D., Wentworth D., 1992).

Учитывая ожидаемый рост распространенности ИБС во всем мире в ближайшее десятилетие (Khan M. A., 2020) и тот факт, что дебют ИБС часто протекает в форме ОКС, поиск факторов риска развития ОКС в более молодом возрасте может способствовать разработке персонализированных подходов к диагностике и

профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышенным риском развития ОКС в более молодом возрасте.

Для большинства людей унаследованный риск ИБС является результатом воздействия многих генетических факторов небольшой величины эффекта, действующих в совокупности и наряду с факторами окружающей среды и образом жизни. Общие генетические варианты, связанные с ИБС, были выявлены в результате более масштабных популяционных исследований геномных ассоциаций в Genome-Wide Association Studies (GWAS) (Howie B., Fuchsberger C., Stephens M., 2012). Ряд исследований демонстрирует наличие связи между полиморфизмами rs3825807 гена *ADAMTS7*, rs699947 гена *VEGF-A*, rs2891168 гена *CDKN2B*, rs1746048 гена *CXCL12*, rs3184504 гена *SH2B3* с риском развития ИБС.

### **Степень разработанности темы**

На сегодняшний день имеются данные об ассоциации носительства редких мутаций в нескольких генах, что не объясняет большую распространенность ИБС в разных странах и популяциях. Носительство распространенных генетических вариантов у пациентов с различным возрастом развития ОКС не изучено, но могло бы объяснить большую его распространенность в определенных популяциях. Персонализированная оценка ССР на основании таких данных, могла бы дополнить существующие критерии риска, создать основу для своевременной модификации образа жизни и применения лекарственной терапии, тем самым способствуя снижению риска развития ОКС в молодом возрасте.

**Цель исследования:** персонализация риска развития острого коронарного синдрома у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет, а также прогнозирование выраженности поражения коронарных артерий на основании индивидуального генетического профиля.

Задачи исследования:

1. Изучить распределение полиморфных вариантов генов *PHACTR1*, *VEGFA*, *SH2B3*, *CDKN2B*, *CXCL12*, *ADAMTS7* среди пациентов с разным сроком развития острого коронарного синдрома;
2. Изучить характер поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома;
3. Оценить распределение полиморфных вариантов генов *PHACTR1*, *VEGFA*, *SH2B3*, *CDKN2B*, *CXCL12*, *ADAMTS7* среди пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома с различным характером атеросклеротического поражения коронарных артерий;
4. Оценить соотношение генетических факторов и факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными сроками развития острого коронарного синдрома.

### **Научная новизна**

Впервые выявлена ассоциация СС генотипа rs699947 гена *VEGFA* и СС генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* с ранним возникновением ОКС.

Представлены данные о распространенности курения, гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, отягощенного семейного сердечно-сосудистого анамнеза, одинаково часто встречающихся у пациентов с ранним и более поздним возникновением ОКС.

Выявлена значимая роль возраста и носительства аллеля С rs2891168 гена *CDKN2B*, аллеля С rs3184504 гена *SH2B3* в определении степени тяжести поражения КА у пациентов с ранним возникновением ОКС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Материал исследования несет в себе новые данные о вкладе полиморфных вариантов rs699947 гена *VEGFA* и rs3825807 гена *ADAMTS7* в раннее развитие острого коронарного синдрома. Эти данные могут быть использованы для оптимизации оценки риска наступления острого коронарного события у мужчин ранее 55 и у

женщин ранее 65 лет. В исследовании представлены данные о роли rs2891168 гена *CDKN2B* и rs3184504 гена *SH2B3* в развитии более тяжелого поражения коронарных артерий.

Персонализированная оценка ССР, учитывающая индивидуальный генетический профиль пациента, могла бы дополнить существующие критерии риска, создать основу для своевременной модификации образа жизни и применения лекарственной терапии, тем самым способствуя снижению риска развития ОКС в молодом возрасте.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Полиморфизм rs699947 гена *VEGF-A* и rs3825807 гена *ADAMTS7* ассоциирован с предрасположенностью к раннему развитию острого коронарного синдрома.

2. Полиморфизм rs2891168 гена *CDKN2B* и rs3184504 гена *SH2B3* ассоциирован с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома.

#### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Результаты работы докладывались на Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 (Москва, 2018), на конгрессе «Acute Cardiovascular Care» (Малага, Испания, 2019), на конгрессе «Heart Failure 2019» (Афины, 2019), на конгрессе «ESC Congress 2019 together with World Congress of Cardiology» (Париж, 2019), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (Казань, 2020), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021). По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации диссертационных исследований по специальности 3.1.20 – кардиология, из них 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

## **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практику кардиологических и терапевтических отделений ГАУЗ КГБ №7 г. Казань. Результаты исследования используются в процесс обучения студентов и ординаторов на кафедре пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

## **Личный вклад соискателя**

Диссертант провел обзор литературы по теме научной работы и определил наиболее актуальные для изучения генетические факторы. Автор производил набор изучаемой группы пациентов с фиксацией клинико-демографических, лабораторно-инструментальных параметров, обработал полученные данные, провел статистический анализ, сформировал главы диссертации и изложил результаты исследования.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объекта исследования; глав о результатах собственного исследования и их обсуждения; выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений. Работа написана на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 4 рисунками и 30 таблицами. Список литературы включает в себя 155 источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С. С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. В исследование были включены 238 пациентов, госпитализированных в отделения кардиологии ГАУЗ КГБ №7 по поводу ОКС, среди которых 158 (66,4%) мужчин и 80 (33,6%) женщин. Средний возраст составил  $62,6 \pm 11,1$  года. У 139 (58,8%) пациентов был инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, у 73 (30,2%) пациентов –

инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ и у 26 (10,9%) пациентов – нестабильная стенокардия. Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу (группа раннего развития первого ОКС) были включены 116 пациентов, среди которых 69 (59%) мужчин с развитием первого ОКС до 55 лет и 47 (41%) женщин с развитием первого ОКС до 65 лет. Во 2-ю группу были включены 122 пациента, среди которых 88 (72%) мужчин с манифестацией первого ОКС позднее 55 лет и 34 (28%) женщин с манифестацией первого ОКС позднее 65 лет.

На первые-третьи сутки от момента поступления в кардиологическое отделение пациенты с ОКС оценивались на предмет соответствия критериям включения и не включения в исследование. Подписывалось информированное добровольное согласие на участие в исследовании. У всех включенных пациентов проводился сбор анамнеза, регистрация антропометрических данных, регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, проводилась эхокардиография, забор венозной крови для проведения общего анализа крови, биохимического анализа крови, проводилась коронарография (КАГ). В исследование включались пациенты, при наличии по крайней мере одного сужения просвета коронарных артерий  $\geq 40\%$ , так как такое поражение КА может быть клинически значимым. Для популяционного генетического контроля использовался материал базы данных центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского ГМУ. В группе популяционного генетического контроля было 252 здоровых добровольца, среди них 125 мужчин и 127 женщин (средний возраст в группе составил  $19,9 \pm 5,6$  лет). В исследуемой группе пациентов с ОКС и в группе здоровых добровольцев (группе популяционного контроля) проводилось определение полиморфизма rs1746048 гена *CXCL12*, rs699947 гена *VEGF-A*, rs9349379 гена *PHACTR1*, rs2891168 гена *CDKN2B*, rs3184504 гена *SH2B3*, rs3825807 гена *ADAMTS7*.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения:

- Возраст 18 и более лет;

- Госпитализация в отделение кардиологии по поводу острого коронарного синдрома;
- Проведение коронарной ангиографии в период текущей госпитализации;
- Наличие по крайней мере одного сужения просвета коронарных артерий на 40% и более по данным КАГ;
- Возможность подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии не включения:

- Невозможность подписать форму информированного согласия;

- Наличие у пациента тяжелого заболевания или состояния, ограничивающего возможность участия в исследовании.
- Невозможность установить контакт с пациентом.

Критерии исключения:

- Отзыв информированного добровольного согласия в любой момент в период госпитализации.

### **Статистический анализ**

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении данные описывались в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), а при ненормальном распределении – с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1-Q3$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю при нормальном распределении проводили с применением t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Анализ многопольных таблиц сопряженности выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера (для малых групп). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Прогностическая модель, характеризующая зависимость качественной переменной от факторов, представленных количественными или категориальными показателями, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Порогом значимости в работе было значение  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Возраст пациентов и возраст возникновения ОКС первой группы были меньше, чем у пациентов второй группы. Также статистически значимо большая масса тела была у пациентов с более ранним возникновением ОКС, но индекс массы тела значимо не различался у пациентов обеих групп. Пациенты 2 группы имели значимо выше уровень креатинина крови и меньшую расчетную скорость клубочковой фильтрации (РСКФ), что может быть обусловлено большим средним возрастом и связанным с ним снижением функции почек в этой группе (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов первой и второй групп

| Показатель на момент госпитализации,<br>единицы измерения | 1-я группа<br>Me (Q1 – Q3),<br>n=116 | 2-я группа<br>Me (Q1 – Q3),<br>n=122 | p                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Возраст, лет                                              | 55,0 (50 – 62,2)                     | 67 (60,2 – 77)                       | <b>&lt;0,001</b> |
| Возраст наступления первого ОКС, лет                      | 51 (46 – 55)                         | 66 (60 – 72)                         | <b>&lt;0,001</b> |
| Рост, см.                                                 | 170 (164 – 175)                      | 168 (162 – 173)                      | 0,174            |
| Масса тела, кг.                                           | 82 (74,5 – 92,2)                     | 75 (70 – 85)                         | <b>0,004</b>     |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                      | 28,4 (26 – 31,3)                     | 27,3 (24,2 – 30,7)                   | 0,079            |
| Количество гемоглобина, г/л                               | 139 (125 – 149,2)                    | 138 (125 – 146)                      | 0,536            |
| Гематокрит, %                                             | 40,6 (36,5 – 43,8)                   | 40,4 (36,7 – 42,9)                   | 0,6              |
| Число эритроциты, *10 <sup>12</sup> /л                    | 4,6 (4,3 – 4,9)                      | 4,5 (4,2 – 4,8)                      | 0,154            |
| Число лейкоцитов, *10 <sup>9</sup> /л                     | 8,8 (6,9 – 11,2)                     | 9,5 (7,5 – 11,8)                     | 0,343            |
| Число тромбоцитов, *10 <sup>9</sup> /л                    | 220 (188 – 268)                      | 213 (168 – 262)                      | 0,206            |
| Глюкоза в венозной крови, ммоль/л                         | 7,8 (6,3 – 10,2)                     | 8 (6,5 – 10,3)                       | 0,509            |
| Общий холестерин, ммоль/л                                 | 6,1 (5,1 – 7)                        | 5,7 (4,7 – 6,6)                      | 0,068            |
| Липопротеины низкой плотности, ммоль/л                    | 3,5 2,9 – 4,3                        | 3,4 2,6 – 3,9                        | 0,072            |
| Липопротеины высокой плотности, ммоль/л                   | 1,3 1 – 1,5                          | 1,3 1,1 – 1,6                        | 0,152            |
| Триглицериды, ммоль/л                                     | 1,6 1 – 2,7                          | 1,3 1 – 1,8                          | 0,079            |
| Креатинин крови, мкмоль/л                                 | 88,8 76,8 – 99,1                     | 92,5 83 – 107,2                      | <b>0,014</b>     |
| РСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                | 77,6 64,8 – 88,7                     | 66,8 57 – 79                         | <b>&lt;0,001</b> |
| Тропонин I, нг/мл                                         | 3,9 0 – 24,2                         | 4,9 0,1 – 44,1                       | 0,316            |

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания и факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов первой и второй групп

| Показатель                                                  |                                        | Частота встречаемости в 1-й группе, n=116 | Частота встречаемости во 2-й группе, n=122 | p            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|
| Мужской пол                                                 |                                        | 0,6                                       | 0,72                                       | 0,054        |
| ОКС                                                         | С подъемом сегмента ST                 | 0,5                                       | 0,56                                       | 0,375        |
|                                                             | Без подъема сегмента ST                | 0,5                                       | 0,44                                       |              |
| Артериальная гипертензия                                    |                                        | 0,75                                      | 0,71                                       | 0,52         |
|                                                             | Принимавшие антигипертензивную терапию | 0,22                                      | 0,23                                       | 0,862        |
| Проведенное вмешательство на коронарных артериях в анамнезе |                                        | 0,17                                      | 0,17                                       | 0,864        |
|                                                             | Стентирование КА в анамнезе            | 0,14                                      | 0,13                                       | 0,878        |
|                                                             | Коронарное шунтирование в анамнезе     | 0,03                                      | 0,04                                       | 0,723        |
| Проведено стентирование КА в текущую госпитализацию         |                                        | 0,69                                      | 0,73                                       | 0,498        |
| Синкопе в анамнезе                                          |                                        | 0,08                                      | 0,04                                       | 0,277        |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе                           |                                        | 0,03                                      | 0,12                                       | <b>0,006</b> |
| Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе            |                                        | 0,24                                      | 0,34                                       | 0,108        |
| NYHA                                                        | Функциональный класс I                 | 0,04                                      | 0,15                                       | 0,365        |
|                                                             | Функциональный класс II                | 0,29                                      | 0,32                                       |              |
|                                                             | Функциональный класс III               | 0,61                                      | 0,51                                       |              |
|                                                             | Функциональный класс IV                | 0,06                                      | 0,02                                       |              |
| Острая недостаточность мозгового кровообращения в анамнезе  |                                        | 0,1                                       | 0,11                                       | 0,780        |
| СД в анамнезе                                               |                                        | 0,18                                      | 0,19                                       | 0,853        |
| Гиперлипидемия                                              |                                        | 0,23                                      | 0,23                                       | 0,953        |
| Прием липид снижающей терапии до госпитализации             |                                        | 0,04                                      | 0,02                                       | 0,271        |
| Хроническая обструктивная болезнь легких                    |                                        | 0,02                                      | 0,05                                       | 0,282        |
| Бронхиальная астма                                          |                                        | 0,03                                      | 0,01                                       | 0,360        |
| Онкологическое заболевание в анамнезе                       |                                        | 0,1                                       | 0,07                                       | 0,098        |
| Курение                                                     |                                        | 0,48                                      | 0,42                                       | 0,721        |
| Регулярное употребление крепкого алкоголя                   |                                        | 0,45                                      | 0,47                                       | 0,769        |
| Отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез            |                                        | 0,29                                      | 0,35                                       | 0,38         |
| Ожирение                                                    |                                        | 0,37                                      | 0,29                                       | 0,22         |

Частота встречаемости общепринятых факторов сердечно-сосудистого риска, таких как: мужской пол, сахарный диабет (СД), АГ, ожирение, курение, наличие

отягощенного семейного сердечно-сосудистого анамнеза, гиперлипидемия, значительно не отличалась у пациентов с различным возрастом развития первого ОКС также, как и многих других факторов и заболеваний, но фибрилляция предсердий встречалась у пациентов первой группы реже, чем у пациентов второй группы (3% против 12% соответственно,  $p=0,006$ ).

Была изучена частота встречаемости различных генотипов rs699947 гена *VEGF-A*, rs9349379 гена *PHACTR1*, rs2891168 гена *CDKN2B*, rs3825807 гена *ADAMTS7*, rs1746048 гена *CXCL12*, rs3184504 гена *SH2B3* в 1-й и 2-й группах пациентов, а также в группе популяционного контроля. Распределение генотипов изучаемых генов соответствовало закону равновесного распределения Харди-Вайнберга во всех исследуемых группах.

Частота встречаемости генотипа CC rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с ранним развитием ОКС была достоверно выше, чем у пациентов второй группы (38% против 25%;  $p=0,03$ ). Шанс более раннего развития ОКС среди носителей CC генотипа rs699947 гена *VEGF-A* в 1,77 раза выше, чем среди носителей генотипов AC и AA (ОШ=1,77; 95% ДИ 1,02-3,08). Частота встречаемости генотипов AA и AC rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с ранним развитием первого ОКС и у пациентов с более поздним развитием первого ОКС значимо не различается. Частота генотипов CC, AC и AA rs699947 гена *VEGF-A* значимо не различалась среди популяционного контроля и у пациентов 1 и 2 групп (Таблица 3).

Таблица 3 — Частота встречаемости различных генотипов rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов исследуемых групп и в группе популяционного контроля

| Генотипы<br>rs699947 гена<br><i>VEGF-A</i> | Группа 1<br>n=116 | Группа 2<br>n=122 | Группа 3<br>(популяционный<br>контроль)<br>n=252 | p                                                                     |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| AA                                         | 0,20              | 0,26              | 0,22                                             | $p_{1-2}=0,31$<br>$p_{1-3}=0,76$<br>$p_{2-3}=0,38$                    |
| AC                                         | 0,42              | 0,49              | 0,47                                             | $p_{1-2}=0,28$<br>$p_{1-3}=0,35$<br>$p_{2-3}=0,75$                    |
| CC                                         | 0,38              | 0,25              | 0,31                                             | <b><math>p_{1-2}=0,038</math></b><br>$p_{1-3}=0,21$<br>$p_{2-3}=0,24$ |

Частота CC генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* у пациентов в 1 группе значимо выше, чем у пациентов во 2 группе (15% против 7%;  $p=0,04$ ). Шанс более раннего развития ОКС в 2,58 раза выше среди носителей CC генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7*, чем среди носителей CT и TT генотипов (ОШ=2,58; 95% ДИ 1,07-6,16) (Таблица 4).

Частота встречаемости генотипов TT и CT rs3825807 гена *ADAMTS7* у пациентов 1 и 2 групп значимо не различалась. Частота генотипов CC, CT и TT rs3825807 гена *ADAMTS7* значимо не различалась в группе популяционного контроля и в обеих группах исследования.

Таблица 4 — Частота встречаемости различных генотипов rs3825807 гена *ADAMTS7* у пациентов исследуемых групп и в группе популяционного контроля

| Генотипы<br>rs3825807<br>гена<br><i>ADAMTS7</i> | Группа 1<br>n=116 | Группа 2<br>n=122 | Группа 3<br>(популяционный<br>контроль)<br>n=252 | p                                                                              |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| CC                                              | 0,15              | 0,07              | 0,13                                             | <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b><br>p <sub>1-3</sub> =0,57<br>p <sub>2-3</sub> =0,1 |
| CT                                              | 0,46              | 0,43              | 0,42                                             | p <sub>1-2</sub> =0,58<br>p <sub>1-3</sub> =0,44<br>p <sub>2-3</sub> =0,88     |
| TT                                              | 0,39              | 0,50              | 0,45                                             | p <sub>1-2</sub> =0,07<br>p <sub>1-3</sub> =0,25<br>p <sub>2-3</sub> =0,38     |

Была проведена оценка прогностической значимости единовременного носительства рискованных генотипов изучаемых генов. Пациентов, с единовременным носительством CC генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* и CC генотипа rs699947 гена *VEGF-A* было 9, и все эти пациенты были из первой группы, а среди пациентов с более поздним возникновением ОКС единовременного носительства CC генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* и CC генотипа rs699947 гена *VEGF-A* не встречалось, различия статистически значимы (ОШ=10,18; 95% ДИ 1,27-81,66; p=0,007). Одновременное носительство CC генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* и CC генотипа rs699947 гена *VEGF-A* сопряжено с повышением риска возникновения раннего ОКС в 10 раз.

Частота встречаемости различных генотипов rs9349379 гена *PHACTR1*, rs2891168 гена *CDKN2B*, rs3184504 гена *SH2B3* у пациентов с различными сроками развития первого ОКС и у лиц популяционного контроля значимо не различались, что говорит об отсутствии ассоциаций носительства любого генотипа вышеперечисленных генов с ОКС и с ранним его возникновением.

Всем пациентам, принявшим участие в исследовании, была проведена КАГ. Изучена локализация стенозов КА, проведен подсчет количества баллов по шкалам Gensini и SYNTAX.

Число пораженных КА, значения суммы баллов по шкалам Gensini и SYNTAX, распространенность стенозов ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), диагональной ветви (ДВ), огибающей артерии (ОА), ветви тупого края (ВТК), правой коронарной артерии (ПКА), задней базальной ветви (ЗБВ) и задней межжелудочковой артерии (ЗМЖА) значимо не отличалась у пациентов различного возраста первых клинических проявлений ОКС, хотя различия в общем числе пораженных артерий и в сумме баллов по шкале SYNTAX близки к порогу значимости и носят характер тенденции.

Тяжесть атеросклеротического поражения КА оценивалась с применением шкал SYNTAX и Gensini. Сумма баллов по шкале SYNTAX у пациентов с более ранним развитием ОКС составила 28,5 (16-48) баллов, а по шкале Gensini 10,5 (5,9-20) баллов (Таблица 5).

Таблица 5 — Характеристика поражение КА у пациентов с различным возрастом развития первого ОКС

| Поражение коронарных артерий                              | 1 группа      | 2 группа        | p     |
|-----------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-------|
| Общее число стенозированных КА, Ме (Q1-Q3)                | 2 (1-4)       | 3 (2-4)         | 0,062 |
| Распространенность стеноза ствола ЛКА $\geq 40\%$ , n (%) | 11 (9,5%)     | 17 (14%)        | 0,287 |
| Распространенность стеноза ПМЖА $\geq 40\%$ , n (%)       | 84 (72,4%)    | 94 (77%)        | 0,41  |
| Распространенность стеноза ДВ $\geq 40\%$ , n (%)         | 27 (23,3%)    | 36 (29,5%)      | 0,276 |
| Распространенность стеноза ОА $\geq 40\%$ , n (%)         | 46 (39,7%)    | 54 (44,2%)      | 0,472 |
| Распространенность стеноза ВТК $\geq 40\%$ , n (%)        | 32 (27,6%)    | 42 (34,4%)      | 0,254 |
| Распространенность стеноза ПКА $\geq 40\%$ , n (%)        | 73 (62,1%)    | 82 (67,2%)      | 0,407 |
| Распространенность стеноза ЗБВ $\geq 40\%$ , n (%)        | 9 (7,8%)      | 5 (4,1%)        | 0,277 |
| Распространенность стеноза ЗМЖА $\geq 40\%$ , n (%)       | 9 (7,8%)      | 9 (7,4%)        | 1     |
| Распространенность кальциноза КА                          | 10 (8,6%)     | 16 (13,1%)      | 0,129 |
| Число баллов по Gensini, Ме (Q1-Q3)                       | 28,5 (16-48)  | 34 (18-54)      | 0,112 |
| Число баллов по SYNTAX, Ме (Q1-Q3)                        | 10,5 (5,9-20) | 14,5 (6,2-22,5) | 0,086 |

Был проведен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для оценки значения различных изучаемых в данной работе факторов на сумму баллов по шкале SYNTAX и Gensini. В качестве изучаемых факторов были взяты пол, возраст, наличие гипертензии, наличие сахарного диабета, наличие гиперлипидемии, курение, отягощенная наследственность, а также носительство различных генотипов изучаемых в работе генов (Таблица 6).

В построенной модели значимыми факторами, влияющими на тяжесть поражения КА у пациентов с более ранним развитием ОКС, оцениваемой по шкале Gensini, оказались возраст (увеличение возраста на 1 год достоверно увеличивало выраженность поражения КА на  $0,6 \pm 0,3$  балла по этой шкале), носительство генотипа ТТ rs3184504 гена *SH2B3*, которое сопряжено с менее выраженным поражением КА, в среднем на  $10,1 \pm 5,8$  балла по шкале Gensini, носительство генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* — которое ассоциировано с менее выраженным поражением КА, в среднем на  $5,8 \pm 4,9$  балла по шкале Gensini (Таблица 6). Вклад возраста, носительства ТТ генотипа rs3184504 гена *SH2B3* и ТТ генотипа гена *CDKN2B* определяют выраженность поражения КА по шкале Gensini на 12,1%.

Таблица 6 — Многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) влияния некоторых факторов на тяжесть поражения КА, оцениваемой по шкале Gensini, у пациентов с ранним развитием ОКС

| Шаг | Изучаемые факторы                       | В       | Стандартная ошибка | Бета   | t      | p     |
|-----|-----------------------------------------|---------|--------------------|--------|--------|-------|
| 17  | (Константа)                             | 0,264   | 14,640             |        | 0,018  | 0,986 |
|     | Возраст                                 | 0,562   | 0,267              | 0,225  | 2,100  | 0,039 |
|     | ТТ генотип rs3184504 гена <i>SH2B3</i>  | -10,132 | 5,756              | -0,188 | -1,760 | 0,082 |
|     | ТТ генотип rs2891168 гена <i>CDKN2B</i> | -5,839  | 4,921              | -0,188 | -0,757 | 0,083 |

Одномерный анализ полученной дисперсии баллов по шкале Gensini (Таблица 7) показал, что наименьшая выраженность поражения КА наблюдается при одновременном носительстве генотипа ТТ rs3184504 гена *SH2B3* и генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B*.

Таблица 7 — Сумма баллов по шкале Gensini у пациентов с более ранним развитием ОКС и совместном носительством ТТ генотипа rs3184504 гена *SH2B3*, и ТТ генотипа rs2891168 гена *CDKN2B*

| Носительство ТТ генотипа rs3184504 гена <i>SH2B3</i> | Носительство ТТ генотипа rs2891168 гена <i>CDKN2B</i> | Среднее значение суммы баллов по шкале Gensini | Стандартная отклонения | N  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|----|
| Нет                                                  | Нет                                                   | 34,8                                           | 24,1                   | 67 |
|                                                      | Да                                                    | 33,5                                           | 27,2                   | 19 |
|                                                      | Всего                                                 | 34,5                                           | 24,6                   | 86 |
| Да                                                   | Нет                                                   | 32,6                                           | 15,8                   | 23 |
|                                                      | Да                                                    | 13,6                                           | 13,9                   | 8  |
|                                                      | Всего                                                 | 27,7                                           | 17,3                   | 31 |

При носительстве обоих этих генотипов выраженность поражения КА по шкале Gensini оценивается в среднем в  $13,6 \pm 13,9$  балла, в то время как при отсутствии одновременного носительства этих генотипов она оценивается в  $34,8 \pm 24,1$  балла, различия статистически значимы ( $p=0,017$ ).

Был проведен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для оценки значения различных изучаемых факторов на поражение КА, определяемых по сумме баллов по шкале SYNTAX. В качестве изучаемых факторов были взяты пол, возраст, наличие гипертензии, наличие сахарного диабета, наличие гиперлипидемии, курение, отягощенная наследственность, а также носительство различных генотипов изучаемых генов (Таблица 8).

Таблица 8 — Многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) влияния некоторых факторов, оцениваемой по шкале SYNTAX, у пациентов с ранним развитием ОКС

| Шаг | Изучаемые факторы                       | В      | Стандартная ошибка | Бета   | t      | p     |
|-----|-----------------------------------------|--------|--------------------|--------|--------|-------|
| 17  | (Константа)                             | 4,031  | 4,288              |        | 0,940  | 0,349 |
|     | Возраст                                 | 0,163  | 0,070              | 0,186  | 2,349  | 0,020 |
|     | ТТ генотип rs2891168 гена <i>CDKN2B</i> | -3,447 | 1,768              | -0,152 | -1,949 | 0,053 |

В построенной регрессионной модели значимыми факторами, влияющими на тяжесть поражения КА у пациентов с более ранним развитием ОКС, оцениваемой по шкале SYNTAX, оказались возраст (увеличение возраста на 1 год достоверно увеличивало выраженность поражения КА на  $0,2 \pm 0,07$  балла по этой шкале) и носительство генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B*, которое ассоциировано с менее выраженным поражением КА, в среднем на  $3,5 \pm 1,8$  балла по шкале SYNTAX. Вклад возраста и носительства ТТ генотип rs2891168 гена *CDKN2B* у пациентов с более ранним развитием ОКС определяют тяжесть поражения КА, оцениваемую по шкале SYNTAX на 9%.

При носительстве генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* у пациентов с ранним развитием ОКС тяжесть поражения КА оценивалась в  $9,8 \pm 8,7$  баллов, а при носительстве прочих генотипов этого полиморфизма в  $13,4 \pm 9,7$  балла по шкале SYNTAX, различия статистически значимы ( $p=0,016$ ).

Одновременное носительство ТТ генотипа rs3184504 гена *SH2B3* и генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* ассоциировано с 2,6 раза меньшей тяжестью поражения КА при её оценке по шкале Gensini. При оценке тяжести поражения КА по шкале SYNTAX у пациентов с ранним развитием ОКС наибольшая роль отмечена у таких факторов, как возраст пациента и носительство ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* (снова отмечается его протективная роль, носительство этого генотипа ассоциировано с меньшей тяжестью поражения КА независимо от возраста). Носительство генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* ассоциировано с меньшей в 1,4 раза тяжестью поражения КА при оценке по шкале SYNTAX.

Была изучена частота встречаемости генотипов, представленных в данной работе генов, у пациентов с ранним возникновением ОКС при различной локализации поражения КА. Наличие стеноза определялось при сужении просвета сосуда на 40% и более. Менее значимые сужения учитывались только при подсчете суммы баллов по Gensini. Статистически значимые различия частот встречаемости генотипов представленных в работе генов у пациентов с ранним возникновением ОКС были

выявлены при поражении ствола ЛКА: частота встречаемости генотипа СТ rs3184504 гена *SH2B3* у пациентов со стенозом ствола ЛКА  $\geq 40\%$  была почти вдвое выше (82% против 42%;  $p=0,012$ ), чем у пациентов без стеноза ствола ЛКА (ОШ=6,34; 95% ДИ 1,31-30,79); частота встречаемости генотипа ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* была значимо ниже (7% против 28%;  $p=0,035$ ), чем у пациентов без стеноза ДВ (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,05-0,94); частота встречаемости ТТ генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* у пациентов со стенозом ЗБВ/ЗМЖА значимо больше (78% против 35%,  $p=0,027$ ), чем у пациентов без такого выраженного стеноза (ОШ=6,36; 95% ДИ 1,27-32,59).

В представленном исследовании выявлена ассоциация СС генотипа rs3825807 гена *ADAMTS7* и СС генотипа rs699947 гена *VEGF-A* с ранним развитием ОКС. Одновременное носительство этих генотипов наблюдалось у 9 пациентов, и все они были из 1 группы. Оба этих гена участвуют в регуляции миграции гладкомышечных клеток сосудов и клеток воспаления в области атеросклеротической бляшки (Ma W.Q., Wang Y., Han X.Q., 2018; Setten J., Isgum I., Smolonska J., 2013). Можно предположить, что влияние носительства генотипов СС rs3825807 гена *ADAMTS7* и генотипа СС rs699947 гена *VEGF-A* ассоциировано с особенностями формирования нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах и/или низкой активностью неоангиогенеза, способствующей меньшему развитию коллатерального кровоснабжения миокарда. Результаты представленного исследования не дают ответа на вопрос о механизмах влияния определенных генотипов на возраст возникновения ОКС, однако дают достаточно оснований говорить о генотипах СС rs3825807 гена *ADAMTS7* и генотипа СС rs699947 гена *VEGF-A* как о факторах риска раннего возникновения ОКС. Генотип человека является немодифицируемым фактором, поэтому следует более внимательно контролировать модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска у носителей генотипов СС rs3825807 гена *ADAMTS7* и СС rs699947 гена *VEGF-A*.

Возраст развития ОКС у мужчин в первой группе составил 50,0 (44,0 – 52,8) лет, во второй – 62,0 (58,8 – 66,0) года ( $p<0,001$ ), у женщин он составил в первой

группе 57,0 (50,0 – 61,8) лет, во второй – 74,5 (69,0 – 78,0) года ( $p < 0,001$ ). Хотя первая и вторая группы пациентов в равной мере характеризуются одним и тем же набором основных факторов сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия), но наблюдались они в группе раннего развития ОКС на 12,0 лет раньше у мужчин и на 17,5 лет раньше у женщин.

В работе отмечена ассоциация ТТ генотипа rs3184504 гена *SH2B3* и ТТ генотипа rs2891168 гена *CDKN2B* с менее выраженным поражением КА, а носительство аллеля С в обоих случаях было сопряжено с большим поражением КА. По представленным данным, полиморфизм этих генов не ассоциирован с ранним и более поздним возникновением ОКС, также не ассоциирован с ОКС как таковым. В клинической практике тяжесть поражения КА часто влияет на принятие врачами решения о необходимости и методе реваскуляризации миокарда. Выявление группы пациентов с возможно более тяжелым поражением КА к моменту возникновения ОКС могло бы помочь в принятии решения о маршрутизации пациентов и предпочтении клиник с кардиохирургической помощью при носительстве генотипов СТ и СС rs3184504 гена *SH2B3* и rs2891168 гена *CDKN2B*.

По мере распространения и удешевления методик генотипирования, а также развития современных технологий по обработке больших данных, исследования по выявлению генетических факторов риска заболеваний будут иметь все большую роль в прогнозировании их возникновения и, возможно, будут подспорьем для выбора верной тактики ведения пациентов с учетом их генетических особенностей.

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома по сравнению с группой пациентов с развитием ОКС в более старшем возрасте наблюдалась большая частота встречаемости генотипов СС rs699947 гена *VEGF-A* (0,38 и 0,25 соответственно,  $p = 0,038$ ) и СС rs3825807 гена *ADAMTS7* (0,15 и 0,07 соответственно,  $p = 0,04$ ). Одновременное носительство СС rs3825807 гена *ADAMTS7*

и СС rs699947 гена *VEGF-A* сопряжено с повышением в 10 раз риска возникновения раннего ОКС;

2. Пациенты с ранним возникновением ОКС при одновременном носительстве аллеля С rs3184504 гена *SH2B3* и аллеля С rs2891168 гена *CDKN2B* имеют в 2,6 раза большую тяжесть поражения коронарных артерий по шкале Gensini ( $p=0,016$ ). Носительство аллеля С rs2891168 гена *CDKN2B* ассоциировано с большей в 1,4 раза ( $p=0,023$ ) тяжестью поражения коронарных артерий при оценке по шкале SYNTAX. Генотип ТТ rs2891168 гена *CDKN2B* является протекторным в отношении выраженности поражения коронарных артерий;

3. У пациентов с ранним возникновением ОКС и стенозом ствола ЛКА  $\geq 40\%$  генотип СТ rs3184504 гена *SH2B3* встречался чаще, чем у пациентов с меньшим поражением ствола ЛКА (0,82 и 0,42 соответственно;  $p=0,012$ ), ТТ генотип rs2891168 гена *CDKN2B* достоверно реже встречался у пациентов со стенозом ДВ  $\geq 40\%$ , чем у пациентов с меньшим поражением ДВ (0,07 и 0,28 соответственно;  $p=0,035$ ), генотип СС rs699947 гена *VEGF-A* реже встречается среди пациентов со стенозом ОА  $\geq 40\%$ , чем у пациентов со стенозом ОА  $< 40\%$  (0,26 и 0,46 соответственно;  $p=0,033$ ), генотип ТТ rs3825807 гена *ADAMTS7* встречался достоверно чаще у пациентов со стенозами ЗБВ и ЗМЖА  $\geq 40\%$ , чем у пациентов с меньшим поражением коронарных артерий этой локализации (0,78 и 0,35 соответственно;  $p=0,21$ );

4. Раннее развитие ОКС ассоциировано с носительством генотипов СС rs699947 гена *VEGF-A* и генотипа СС rs3825807 гена *ADAMTS7*. Сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия встречаются одинаково часто среди пациентов с развитием ОКС в любом возрасте, но в группе раннего развития ОКС наблюдаются на 12 лет раньше у мужчин ( $p < 0,001$ ) и на 17,5 лет раньше у женщин ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц старше 18 лет для выявления предрасположенности к раннему развитию ОКС и необходимости максимально раннего контроля факторов сердечно-сосудистого риска рекомендуется определять полиморфизм rs699947 гена *VEGF* и rs3825807 гена *ADAMTS7*;
2. Для выявления предрасположенности к развитию более тяжелого поражения коронарных артерий среди пациентов с ранним развитием ОКС рекомендуется определять полиморфизм rs2891168 гена *CDKN2B* и rs3184504 гена *SH2B3*.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение генетических маркеров развития ОКС в более молодом возрасте в проспективных исследованиях с применением различных форм предупреждения развития ИБС, таких как модификация образа жизни, отказ от курения, коррекция липидного обмена, контроль уровня АД и уровня гликемии может предупредить раннее развитие ОКС, снизить сердечно-сосудистую смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов. Для оценки риска более раннего развития ОКС необходимо учитывать генетические факторы ССР и их возможные взаимодействия с традиционными факторами ССР, что требует достаточно масштабных длительных исследований. Изучение генетических факторов ССР может способствовать более точной оценке индивидуального риска пациента и более персонализировано подходить к их модификации.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Распространенность семейной гиперлипидемии у больных с ранним развитием острого коронарного синдрома / А. О. Аверкова, В. А. Бражник, Е.Н. Иванцов и др. // Кремлевская медицина. – 2017. – №1. – С. 103-108.

2. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома / А. О. Аверкова, В. А. Бражник, Е.Н. Иванцов и др. // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 8. – С. 12–17.
3. Генетические маркеры наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца и стеноза ствола левой коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом / Е. Н. Иванцов, Ф. А. Магамедкеримова, Н. Р. Хасанов и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 43–47.
4. Магамедкеримова Ф. А. Характеристика Российской когорты пациентов, перенесших острый коронарный синдром (данные наблюдательного исследования) / Ф. А. Магамедкеримова, Е. Н. Иванцов, Н. Р. Хасанов // Российский национальный конгресс кардиологов 2018: Материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 848.
5. Магамедкеримова Ф.А. Связь rs699947 полиморфизма в гене VEGFA с развитием сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Результаты проспективного исследования / Ф.А. Магамедкеримова, Е.Н. Иванцов, Н.Р. Хасанов // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14, №1. – С. 54-59.
6. Острый коронарный синдром у больных с сахарным диабетом: объединенные данные многоцентровых наблюдательных исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II / Л. О. Минушкина, В. А. Бражник, Е.Н. Иванцов и др. // Терапия. – 2019. – Т. 1, № 27. – С. 68-80.
7. Частота сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома у пациентов с различной приверженностью к терапии (данные проспективного исследования) / Е. Н. Иванцов, З. Ф. Ким, Ф. А. Магамедкеримова и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 5. – С. 25-29.
8. Genetic factors of hereditary affliction to ischemic heart disease and atherosclerosis of the left main coronary artery / E. N. Ivantsov, F. A. Magamedkerimova, N. R. Khasanov,

D. A. Zateyshcikov // *Acute Cardiovascular Care* 2019: Textbook – Malaga, 2019. – Pp. 164.

9. Association of rs2891116 polymorphism in CDKN2B gene with the extent of myocardial injury and left ventricular ejection fraction in patients after ST elevation myocardial infarction / F. A. Magamedkerimova, E. N. Ivantsov, N. R. Khasanov, M. Ibrahim // *Heart Failure* 2019: *European Heart Journal*. – Athens, 2019. – Pp. 501.

10. Association of cdkn2b rs2891168 polymorphism with wall motion index score and the development of major adverse cardiovascular events within one year following ST elevation myocardial infarction / F. A. Magamedkerimova, E. N. Ivantsov, N. R. Khasanov et al. // *ESC Congress: European Heart Journal*. – Paris, 2019. – Pp. 3601.

11. Иванцов Е. Н. Ассоциация rs3825807 ADAMTS7 с тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.Н. Иванцов, Н.Р. Хасанов, Ф.А. Магамедкеримова // *Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения: Материалы Конгресса*. – Казань, 2020. – С. 351.

12. Иванцов Е.Н. Роль rs3825807 гена ADAMTS7 в раннем развитии острого коронарного синдрома / Е. Н. Иванцов, Ф. А. Магамедкеримова, Н. Р. Хасанов // *Российский национальный конгресс кардиологов 2021 (с международным участием): Материалы конгресса*. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 143.

13. **Иванцов Е.Н. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома среди носителей различных полиморфных вариантов генов ангиогенеза / Е. Н. Иванцов, Н. Р. Хасанов // *Практическая медицина*. – 2021. – Т. 19, №6. – С. 58-62.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|      |                                           |
|------|-------------------------------------------|
| ВТК  | ветвь тупого края                         |
| ДВ   | диагональная ветвь                        |
| ЗБВ  | задняя базальная ветвь                    |
| ЗМЖА | задняя межжелудочковая артерия            |
| ИБС  | ишемическая болезнь сердца                |
| КА   | коронарные артерии                        |
| КАГ  | коронарная ангиография                    |
| ЛКА  | левая коронарная артерия                  |
| ОА   | огибающая артерия                         |
| ОКС  | острый коронарный синдром                 |
| ПКА  | правая коронарная артерия                 |
| ПМЖА | передняя межжелудочковая артерия          |
| СД   | сахарный диабет                           |
| РСКФ | расчетная скорость клубочковой фильтрации |
| ССЗ  | сердечно-сосудистые заболевания           |
| ССР  | сердечно-сосудистый риск                  |
| ЭКГ  | электрокардиограмма                       |
| GWAS | Genome-Wide Association Studies           |