

DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2024-2-1

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ПАРАОКСАНАЗЫ 1 С ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.С. Ринчинова<sup>1</sup>✉, О.В. Серебрякова<sup>1</sup>, А.П. Фёдорова<sup>1</sup>, Д.П. Иванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

<sup>2</sup> ГУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, г. Чита

### Резюме

**Цель исследования.** Определить особенности поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и проанализировать их связь с полиморфными вариантами гена параоксаназы (PON) 1.

**Дизайн.** Одномоментное ретроспективное обсервационное исследование.

**Материал и методы.** В исследование были включены 200 пациентов со стабильной формой ИБС, распределенные на две группы: в основную вошли 112 человек с ИБС в сочетании с СД 2-го типа, группу сравнения составили 88 больных без нарушений углеводного обмена. Всем пациентам выполнялась селективная коронароангиография (КАГ) на ангиографической установке General Electric INNOVA 3100IQ (GE, США) по методу M. Judkins. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени проводилось определение полиморфизма rs622 гена PON1. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

**Результаты.** У пациентов с ИБС на фоне СД 2-го типа поражение коронарного русла чаще носило многосудистый характер ( $p = 0,015$ ) с развитием гемодинамически значимых стенозов ( $p = 0,027$ ), по сравнению с пациентами с ИБС без диабета у них зарегистрировано больше случаев поражения среднего и дистального отделов артерий ( $p = 0,005$  и  $p = 0,038$  соответственно). Мультипросудистое поражение коронарного русла у больных было ассоциировано с наличием GG генотипа rs622 гена PON1 (в основной группе  $p = 0,010$ , отношение шансов (ОШ) = 5,098, доверительный интервал (95% ДИ) — 1,337–19,433, в группе сравнения  $p = 0,02$ , ОШ = 7,143, 95% ДИ — 1,287–39,630). Установлено, что AG генотип полиморфизма rs622 гена PON1 обладает протективным эффектом в отношении распространенного поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС и СД 2-го типа ( $p = 0,019$ , ОШ = 0,377, 95% ДИ — 0,165–0,860) и развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с ИБС без диабета ( $p = 0,005$ , ОШ = 0,255, 95% ДИ — 0,096–0,676).

**Заключение.** У больных ИБС и СД 2-го типа КАГ продемонстрировала выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий. Многосудистое поражение коронарного русла в обеих группах исследования ассоциировано с GG генотипом полиморфизма rs622 гена PON1, что определяет возможность прогнозирования и профилактики развития ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, многосудистое поражение, полиморфизм генов, параоксаназа 1.

Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П., Иванов Д.П. Ассоциации полиморфизма гена параоксаназы 1 с поражением коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник терапевта*. 2024. № 2 (63). DOI: 10.31550/2712-8601-VT-2024-2-1. URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/associacii-polimorfizma-gena-paraoksanazy-1-s-porazheniem-koronarnogo-rusla-u-bolnyh-hronicheskoy-ishemicheskoy-bolezniyu-serdca-i-saharnym-diabetom-2-go-tipa/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

**Ринчинова Татьяна Сергеевна** ✉ — ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. eLIBRARY.RU SPIN: 4931-66536 <https://orcid.org/0009-0004-0761-2672>. E-mail: tatyana1929@mail.ru

**Серебрякова Ольга Владимировна** — д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. eLIBRARY.RU SPIN: 8219-7708. <https://orcid.org/0000-0003-4418-2531>. E-mail: serebryakova\_ol@mail.ru

**Фёдорова Алена Петровна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. eLIBRARY.RU SPIN 8581-2060. <https://orcid.org/0000-0001-9861-5510>. E-mail: al.fedorova@gmail.com.

**Иванов Дмитрий Петрович** — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГУЗ «ККБ». 672038, Россия, г. Чита, ул. Коханского, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN 9719-0820. <https://orcid.org/0009-0002-4526-9778>. E-mail: dpivanov@me.com.

## ASSOCIATION OF PARAOXANASE 1 GENE POLYMORPHISM WITH CORONARY LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.S. Rinchinova<sup>1</sup> ✉, O.V. Serebryakova<sup>1</sup>, A.P. Fyodorova<sup>1</sup>, D.P. Ivanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy; 39A Gorkogo Str., Chita, Russian Federation 672000

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital; 7 Kohanskogo Str., Chita, Russian Federation 672038

**Aim.** To determine the features of coronary lesions in patients with chronic coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM), to analyze their relationship with polymorphic variants of the paraoxonase gene (PON) 1.

**Design.** A cross-sectional retrospective observational study.

**Materials and methods.** The study included 200 patients with a stable form of IHD, divided into two groups: the main group included 112 people with IHD in combination with type 2 diabetes, the comparison group included 88 patients without carbohydrate metabolism disorders. All patients underwent selective coronary angiography (CAG) using a General Electric INNOVA 3100IQ angiographic unit (GE, USA) according to the M. Judkins method. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the rs622 polymorphism of the PON1 gene. Statistical processing of the obtained results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, USA).

**Results.** In patients with coronary artery disease on the background of type 2 diabetes, coronary lesions were more often of a multivessel nature ( $p = 0.015$ ) with the development of hemodynamically significant stenoses ( $p = 0.027$ ); compared with patients with coronary artery disease without diabetes, they had more cases of lesions in the middle and distal parts of the arteries ( $p = 0.005$  and  $p = 0.038$ , respectively). Multivascular coronary disease in patients was associated with the presence of the GG genotype rs622 of the PON1 gene (in the main group  $p = 0.010$ , odds ratio (OR) = 5.098, confidence interval (95% CI) — 1.337–19.433, in the comparison group  $p = 0, 02$ , OR = 7.143, 95% CI — 1.287–39.630). The AG genotype of the rs622 polymorphism of the PON1

gene has a protective effect against widespread lesions of the coronary arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes ( $p = 0.019$ ,  $OR = 0.377$ ,  $95\% CI — 0.165–0.860$ ) and the development of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries in patients with IHD without diabetes ( $p = 0.005$ ,  $OR = 0.255$ ,  $95\% CI — 0.966–0.676$ ).

**Conclusion.** In patients with coronary heart disease and type 2 diabetes, coronary angiography demonstrated pronounced atherosclerotic changes in the coronary arteries. Multivessel coronary lesion is associated with the GG genotype of the rs622 polymorphism of the PON1 gene, which determines the possibility of predicting and further preventing the development of coronary heart.

*Key words:* coronary heart disease, coronary atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, multivessel lesion, gene polymorphism, paraoxanase 1.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа длительное время остается одним из самых распространенных заболеваний среди взрослого населения Российской Федерации и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)<sup>1</sup>. Хотя механизмы развития и прогрессирования атеросклероза, связанные с диабетом, в настоящее время продолжают активно исследоваться, учеными всего мира доказано, что СД 2-го типа многократно увеличивает риск развития развития коронарного атеросклероза, что приводит к прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). Увеличение уровня инсулина и развитие инсулинорезистентности способствуют увеличению секреции триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижает образование холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), вызывает гиперкоагуляцию крови и возникновение локального воспаления в сосудистой стенке<sup>2,3</sup>.

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий детерминировано взаимодействием генетических факторов. Многочисленные исследования продемонстрировали данные о разнообразных вариантах полиморфных генов, способствующих развитию ИБС. Оценка взаимосвязи генетических маркеров с различными типами и тяжестью поражения коронарного русла является приоритетной задачей ввиду возможности применения результатов в клинической практике. Полученные данные позволяют в более ранние сроки диагностировать ИБС, разработать подходы к профилактике и персонализированной терапии данного заболевания, в особенности у больных с нарушением углеводного обмена [1].

G. Lemp и соавт. [2] и D. Freedman и соавт. [3] в середине 80-х годов прошлого века первыми

опубликовали результаты коронароангиографии (КАГ), исследуя особенности поражения коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа. Однако с тех пор, несмотря на высокую значимость данной проблемы, в научной литературе представлено немного результатов подобного рода исследований.

**Цель исследования** — определить особенности поражения коронарного русла у больных хронической ИБС в сочетании с СД 2-го типа и проанализировать их связь с полиморфными вариантами гена PON1.

## Материал и методы

В исследование вошли 200 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированные для выполнения плановой КАГ в отделения кардиологии и кардиохирургии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита) с января 2020 года по декабрь 2023 года. Пациенты были распределены на две группы: в основную вошли 112 человек с ИБС в сочетании с СД 2-го типа, группу сравнения составили 88 больных без нарушений углеводного обмена. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз ИБС был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, методов выявления ишемии миокарда (нагрузочного стресс-тестирования), данных КАГ. Селективная КАГ проводилась на ангиографической установке General Electric INNOVA 3100IQ (GE, США) по методу M. Judkins лучевым или бедренным доступом. Определяли локализацию стенозов, их гемодинамическую значимость, протяженность атеросклеротической бляшки, наличие коронарного кальция в бляшке. Гемодинамически значимыми считали стенозы 50% и более по диаметру. Многососудистое

<sup>1</sup> Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., Галявич А.С. и др. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. 2020. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf) (обращения: 24.05.2024)

<sup>2</sup> Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076

<sup>3</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(15):1–148. DOI: 10.14341/DM12802

поражение определялось как значимый стеноз двух и более крупных коронарных артерий ( $\geq 2,5$  мм). Наличие коронарного кальция в атеросклеротической бляшке устанавливалось на основании очагов большей рентгенологической плотности. Для определения тяжести поражения коронарного русла использовалась анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score 1 [4].

Диагноз СД 2-го тип был выставлен согласно общепринятым диагностическим критериям<sup>4</sup>. Всем больным проведено обследование, включающее определение лабораторных показателей (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, ТГ, глюкозы плазмы, гликированного гемоглобина).

У пациентов осуществлялось определение полиморфизма rs622 гена PON1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Материалом для исследования являлась дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Применяли непараметрические методы статистики. Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ , двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . При выявлении статистически значимой разницы определялся показатель отношения шансов (ОШ) с оценкой 95% доверительного

интервала (95% ДИ). Описание количественных признаков представлено в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, а Q25 и Q75 — значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Сравнение двух независимых групп пациентов по количественным признакам проводилось с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 98 от 11.11.2019 г).

## Результаты

Поскольку исследуемые пациенты были сопоставимы по возрасту, можно отметить, что у больных основной группы дебют развития ИБС произошел в более раннем возрасте, чем в группе сравнения ( $p = 0,037$ ). При анализе антропометрических данных выявлено, что пациенты с ИБС и СД 2-го типа имели более высокие показатели индекса массы тела ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с больными с изолированным течением ИБС. По количеству перенесенных инфарктов миокарда и различным вариантам реваскуляризации миокарда группы были сопоставимы. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

По данным лабораторных показателей (*табл. 2*) у пациентов с ИБС и СД 2-го типа было отмечено изменение липидного спектра, у них статистически значимо чаще наблюдалось повышение уровня ТГ ( $p = 0,002$ ) и снижение холестерина ЛПВП ( $p = 0,015$ ).

Ангиографическое исследование коронарного русла показало, что у пациентов основной группы

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов групп исследования			
Показатель	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 88)	p
Пол	женский, n, %	64 (57,1)	0,072
	мужской, n, %	48 (42,9)	
Возраст, годы, Me [Q25; Q75]	65 [60; 69]	62 [56; 68]	0,470
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	31,6 [28; 35]	27,2 [24; 31]	0,0001
Стаж ишемической болезни сердца, годы, Me [Q25; Q75]	10 [5; 13]	7 [4; 10]	0,037
Стаж сахарного диабета 2-го типа, годы, Me [Q25; Q75]	5,5 [3; 10]	–	–
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	63 (56,25)	45 (51,1)	0,470
Чрезкожное коронарное вмешательство в анамнезе, n, %	47 (41,96)	35 (39,77)	0,750
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n, %	12 (10,7)	11 (12,5)	0,690

<sup>4</sup> Там же



Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов в группах исследования, Ме [Q25; Q75]			
Показатель	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 88)	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,29 [3,53; 5,20]	4,50 [3,80; 5,60]	0,588
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,99 [1,96; 4,06]	3,10 [2,10; 3,90]	0,555
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,09 [0,93; 1,25]	1,25 [0,96; 1,61]	<b>0,015</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,61 [1,20; 2,51]	1,20 [1,00; 1,70]	<b>0,002</b>
Гликированный гемоглобин, %	6,55 [5,47; 7,9]	5 [4,6; 5,4]	<b>0,0001</b>

чаще встречалось поражение среднего отдела правой коронарной артерии (ПКА) ( $p = 0,008$ ), среднего отдела передней нисходящей артерии (ПНА) ( $p = 0,036$ ) и ветви тупого края (ВТК) 1 ( $p = 0,019$ ). У пациентов с ИБС и СД 2-го типа поражение в большей степени локализовалось в среднем и дистальном отделах коронарных артерий ( $p = 0,005$  и  $p = 0,038$  соответственно). Указанные данные представлены в *таблице 3*.

У пациентов основной группы статистически значимо чаще определялись многососудистое поражение ( $p = 0,015$ ), гемодинамически значимые стенозы ( $p = 0,027$ ), бляшки более 20 мм ( $p = 0,001$ ) и более тяжелые поражения коронарного русла ( $p = 0,046$ ).

Учитывая множественный характер и более тяжелое поражение коронарных артерий у пациентов с хроническими формами ИБС и СД 2-го типа, исследуя важные факторы, способствующие развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий и изучая генетическую организацию ассоциированных белков, можно выявить определенные генетические полиморфизмы, являющиеся наиболее значимыми факторами риска развития ИБС. В ряде опубликованных работ отражены исследования ассоциации полиморфизмов генов, участвующих в развитии атеросклероза у пациентов с ИБС и СД 2-го типа [5–8]. Нами различия по частоте носительства генотипов и аллелей между основной группой и группой сравнения не установлено ( $\chi^2 = 1,350$ ,  $p = 0,510$  и  $\chi^2 = 0,720$ ,  $p = 0,400$  соответственно).

Следующим этапом данного исследования было изучение связи полиморфизма rs622 гена PON1 с поражением коронарных артерий. Полученные данные представлены в *таблицах 4, 5*. Выявлена связь генотипов PON1 с развитием многососудистого поражения коронарного русла у пациентов с ИБС и СД 2-го типа ( $p = 0,020$ ) и стенозами артерий более чем у 50% лиц без диабета ( $p = 0,012$ ).

Определено, что генотип GG полиморфизма rs622 гена PON1 ассоциирован с увеличением многососудистого поражения коронарного русла как у пациентов основной группы ( $p = 0,010$ , отношение шансов (ОШ) = 5,098, доверительный интервал (95% ДИ) — 1,337–19,433), так и группы

сравнения ( $p = 0,02$ , ОШ = 7,143, 95% ДИ — 1,287–39,630). Установлено, что AG генотип полиморфизма rs622 гена PON1 обладает протективным эффектом в отношении возникновения многососудистого поражения у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа ( $p = 0,019$ , ОШ = 0,377, 95% ДИ — 0,165–0,860), а также снижает риск развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с ИБС без диабета ( $p = 0,005$ , ОШ = 0,255, 95% ДИ — 0,966–0,676).

## Обсуждение

В результате исследования нами установлено, что у пациентов основной группы поражение коронарных артерий носило множественный характер и имело более тяжелое течение, что согласуется с данными Г.К. Нургалиева и соавт. (2020), С.А. Грачева и соавт. (2020), Б.У. Марданов и соавт. (2021), которые выявили преимущественно тяжелое диффузное трехсосудистое поражение коронарного русла со значимыми стенозами более 50% у лиц с ИБС на фоне СД 2-го типа [9–11]. При детальном анализе КАГ можно судить о том, что у таких пациентов преобладает поражение средних и дистальных отделов коронарных артерий, ПКА, ПНА и ВТК 1. Сопоставимые исследования проведены А. Kundu и соавт. (2018), Б.У. Мардановым и соавт. (2021), выявившими у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа изменения в дистальной трети коронарных артерий [11, 12].

Нами определено, что развитие мультисосудистого поражения коронарного русла у пациентов обеих групп и стенозы более 50 % у больных без диабета ассоциированы с носительством генотипа GG полиморфизма rs622 гена PON1. PON1 играет важную физиологическую роль в метаболизме липидов и профилактике атеросклероза. Она заключается в защите ЛПВП и ЛПНП от окисления и снижении риска развития атеросклеротического повреждения коронарных артерий [13]. Согласно последним исследованиям, полиморфизм rs622 гена PON1 связан с риском возникновения макрососудистых осложнений при СД 2-го типа [14]. В настоящее время существуют

Таблица 3

### Характеристика атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов групп исследования, n (%)

Коронарная артерия	Основная группа (n = 112)	Группа сравнения (n = 88)	p
Правая коронарная артерия, проксимальный отдел	38 (33,9)	31 (35,2)	0,840
Правая коронарная артерия, проксимальный отдел, длина бляшки > 20 мм	14 (12,5)	13 (14,8)	0,660
Правая коронарная артерия, средний отдел	55 (49,1)	27 (30,7)	<b>0,008</b>
Правая коронарная артерия, средний отдел, длина бляшки > 20 мм	17 (15,2)	5 (5,7)	0,230
Правая коронарная артерия, дистальный отдел	21 (18,7)	10 (11,4)	0,150
Правая коронарная артерия, дистальный отдел, длина бляшки > 20 мм	5 (4,5)	3 (3,4)	0,690
Задняя межжелудочковая ветвь от правой коронарной артерии	3 (2,7)	0 (0,0)	0,120
Задняя межжелудочковая ветвь от правой коронарной артерии, длина бляшки > 20 мм	1 (0,9)	0 (0,0)	1,0
Занебоковая ветвь правой коронарной артерии	2 (1,8)	1 (1,1)	0,700
Занебоковая ветвь правой коронарной артерии, длина бляшки > 20 мм	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ствол левой коронарной артерии	14 (12,5)	7 (8,0)	0,290
Ствол левой коронарной артерии, длина бляшки > 20 мм	0 (0,0)	1 (1,1)	0,330
Передняя нисходящая ветвь, проксимальный отдел	53 (47,3)	30 (34,1)	0,059
Передняя нисходящая ветвь, проксимальный отдел, длина бляшки > 20 мм	13 (11,6)	11 (12,5)	0,240
Передняя нисходящая ветвь, средний отдел	65 (58,0)	38 (43,2)	<b>0,036</b>
Передняя нисходящая ветвь, средний отдел, длина бляшки > 20 мм	30 (26,8)	7 (8,0)	<b>0,004</b>
Передняя нисходящая ветвь, дистальный отдел	7 (6,3)	2 (2,3)	0,300
Передняя нисходящая ветвь, дистальный отдел, длина бляшки > 20 мм	2 (1,8)	1 (1,1)	1,000
Диагональная ветвь 1	13 (11,6)	11 (12,5)	0,840
Диагональная ветвь 1, длина бляшки > 20 мм	4 (3,6)	1 (1,1)	0,320
Диагональная ветвь 2	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000
Диагональная ветвь 2, длина бляшки > 20 мм	1 (0,9)	0 (0,0)	1,00
Огибающая ветвь, проксимальный отдел	23 (20,5)	16 (18,2)	0,670
Огибающая ветвь, проксимальный отдел, длина бляшки > 20 мм	4 (3,6)	2 (2,3)	0,696
Огибающая ветвь, средний отдел	23 (20,5)	13 (14,8)	0,290
Огибающая ветвь, средний отдел, длина бляшки > 20 мм	3 (2,7)	2 (2,3%)	1,00
Промежуточная ветвь	4 (3,6)	1 (1,1)	0,380
Промежуточная ветвь, длина бляшки > 20 мм	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000
Ветвь тупого края 1	29 (25,9)	11 (12,5)	<b>0,0190</b>
Ветвь тупого края 1, длина бляшки > 20 мм	6 (5,4)	1 (1,1)	0,640
Ветвь тупого края 2	3 (2,7)	3 (3,4)	1,000
Ветвь тупого края 2, длина бляшки > 20 мм	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Задняя межжелудочковая ветвь от левой коронарной артерии	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000
Задняя межжелудочковая ветвь от левой коронарной артерии, длина бляшки > 20 мм	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Поражение проксимальных отделов	77 (68,7)	52 (51,9)	0,156
Поражение средних отделов	92 (82,1)	57 (64,8)	<b>0,005</b>
Поражение дистальных отделов	27 (24,1)	11 (12,5)	<b>0,038</b>
Многососудистое поражение	52 (46,4)	26 (29,5)	<b>0,015</b>
Стеноз артерии > 50%	71 (63,4)	42 (47,7)	<b>0,027</b>
Бляшка > 20 мм в любом из сосудов	67 (59,8)	32 (36,4)	<b>0,001</b>
SYNTAX Score 1 > 22 баллов	28 (25,0)	12 (13,6)	<b>0,046</b>

Таблица 4

**Полиморфизмы гена PON1 и поражение коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа, n (%)**

Генотип/ аллель	Многососудистое поражение		p	Стеноз артерии > 50%		p	Бляшка > 20 мм в любом из сосудов		p
	наличие	отсутствие		наличие	отсутствие		наличие	отсутствие	
Всего	52 (46,4)	60 (53,6)	<b>0,020</b>	71 (63,4)	41 (36,6)	0,141	67 (59,8)	45 (40,2)	0,591
AA	11 (21,2)	10 (16,7)	0,544	14 (19,7)	7 (17,0)	0,730	13 (19,4)	8 (17,8)	0,829
AG	30 (57,6)	47 (78,3)	<b>0,019</b>	45 (63,4)	32 (78,0)	0,107	44 (65,7)	33 (73,3)	0,391
GG	11 (27,2)	3 (5,0)	<b>0,010</b>	12 (16,9)	2 (5,0)	0,064	10 (14,9)	4 (8,9)	0,344
A	52 (23,2)	67 (29,9)	0,380	73 (32,6)	46 (20,5)	0,140	70 (31,2)	49 (21,9)	0,750
G	52 (23,2)	53 (23,7)		69 (30,8)	36 (16,1)		64 (28,6)	41 (18,3)	

Таблица 5

**Полиморфизмы гена PON1 и поражение коронарного русла у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца, n (%)**

Генотип/ аллель	Многососудистое поражение		p	Стеноз артерии > 50%		p	Бляшка > 20 мм в любом из сосудов		p
	наличие	отсутствие		наличие	отсутствие		наличие	отсутствие	
Всего	26 (29,5)	62 (70,5)	<b>0,037</b>	42 (47,7)	46 (52,3)	<b>0,012</b>	32 (36,4)	56 (63,6)	0,491
AA	6 (23,1)	14 (22,6)	0,960	13 (30,9)	7 (15,2)	0,079	7 (21,8)	13 (23,2)	0,885
AG	15 (57,7)	46 (74,2)	0,126	23 (54,8)	38 (82,6)	<b>0,005</b>	21 (65,6)	40 (71,4)	0,570
GG	5 (19,2)	2 (3,2)	<b>0,02</b>	6 (14,3)	1 (2,2)	0,051	4 (12,5)	3 (5,4)	0,234
A	27 (15,3)	74 (42,1)	0,340	49 (27,8)	52 (29,6)	0,810	35 (19,9)	66 (37,5)	0,580
G	25 (14,2)	50 (28,4)		35 (19,9)	40 (22,7)		29 (16,5)	46 (26,1)	

многочисленные работы, посвященные изучению генетических аспектов развития различных вариантов ИБС и их связи с полиморфизмом гена PON1 [15–21]. Ряд опубликованных ранее данных свидетельствует о наличии ассоциации между полиморфизмом rs622 гена PON1 у пациентов с острым инфарктом миокарда [22], но в доступной литературе нами не найдено сведений по изучению его взаимосвязи с особенностями коронарного атеросклероза у пациентов с хроническими формами ИБС, что требует проведения дальнейших исследований.

### Заключение

У пациентов с СД 2-го типа и ИБС поражение коронарного русла носит многососудистый харак-

тер с преимущественными изменениями коронарных артерий в среднем и дистальном сегментах, у них чаще, чем в группе пациентов без диабета, выявляются гемодинамически значимые стенозы и бляшки длиной более 20 мм в любом из сосудов.

Многососудистый характер коронарного атеросклероза у пациентов обеих групп ассоциирован с наличием GG генотипа rs622 гена PON1. AG генотип полиморфизма rs622 гена PON1 обладает протективным эффектом в отношении развития множественного поражения коронарного русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у лиц с ИБС без диабета. Для установления взаимосвязи развития коронарного атеросклероза с полиморфизмом гена PON1 у пациентов с ИБС необходимо проведение дальнейших исследований.

### Литература

1. Чурилин М.И. Связь полиморфизма rs12328675 COVLL1 с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидацион-

ное исследование у жителей Центральной России. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(2):209–18. Churilin M.I. Association of rs12328675

- COBLL1 polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: a validation study in residents of Central Russia. *Research Results of Biomedicine*. 2020;6(2):209–18. (in Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5
2. Lemp G., Vander Zwaag R., Hugues J., Maddock V. et al. Association between theseverity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am. J. Cardiol*. 1987;60(13):1015–9. DOI:10.1016/0002-9149(87)90344-4
  3. Freedman D., Gruchow H., Bamrah V., Anderson A.J. et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J. Clin. Epidemiol*. 1988;41(7): 659–68. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90118-7
  4. Чернявский А.М., ред. *Коронарная ангиография и стентирование: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 328 с. Chernyavsky A.M., ed. *Coronary angiography and stenting: management*. М.: GEOTAR-Media; 2022. 328 p. (in Russian)
  5. Bystrova A.A., Ulitina A.S., Kim M.V., Skoryukova S.A. et al. Genetic risk factors of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Kardiologija*. 2017;57(2): 17–22. (in Russian). DOI: 10.1155/2017/7839101
  6. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R. et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat. Genet*. 2020;52(7): 680–91. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y
  7. Nikray M., Goel A., Won H.H., Hall L.M. et al. A comprehensive 1,000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat. Genet*. 2015;47(10):1121–30. DOI: 10.1038/ng.3396
  8. Raj R., Bhatti J.S., Badada S.K., Ramteke P.W. Genetic basis of dyslipidemia in disease precipitation of coronary artery disease (CAD) associated type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2015;31(7):663–71. DOI: 10.1002/dmrr.2630
  9. Нурғалиева Г.К., Уразалина С.Ж., Жайсанбай А.И., Досмаилова Л.К. Состояние коронарного русла у пациентов ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета. *Вестник КазНМУ*. 2020;2: 108–14. Nurgalieva G.K., Urazalina S.Zh., Zhaisanbai A.I., Dosmailova L.K. The state of the coronary bed in patients with coronary heart disease against the background of diabetes mellitus. *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2020;2:108–14. (in Russian)
  10. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2012;15(1):49–55. Gracheva S.A., Klefortova I.I., Shamkhalova M.Sh. Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):49–55. (in Russian). DOI:10.14341/2072-0351-5979
  11. Марданов Б.Ю., Кокожева М.А., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А. и др. Клинико-гемодинамическая характеристика и коронарный кровоток у больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4639. Mardanov B.Yu., Kokozheva M.A., Shukurov F.B., Rudenko B.A. et al. Clinical and hemodynamic characteristics and coronary blood flow in patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4639. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4639
  12. Kundu A., Sardar P., O'Day K., Chatterjee S. et al. SYNTAX Score and outcomes of coronary revascularization in diabetic patients. *Curr. Cardiol. Rep*. 2018;20(5):28. DOI:10.1007/s11886-018-0971-1
  13. Yari A., Karam Z.M., Meybodi S.E., Sargazi M.L. et al. CDKN2B-AS (rs2891168), SOD2 (rs4880), and PON1 (rs662) polymorphisms and susceptibility to coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in Iranian patients: a case-control study. *Health Sci. Rep*. 2023;6(11):1717. DOI: 10.1002/hsr2.1717
  14. Luo Z., Pu L., Muhammad I., Chen Y. et al. Associations of the PON1 rs662 polymorphism with circulating oxidized low-density lipoprotein and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):281. DOI: 10.1186/s12944-018-0937-8
  15. Huo X., Guo Y., Zhang Y., Li J. et al. Paraoxonase 1 gene (Q192R) polymorphism confers susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetes patients: Evidence from case-control studies. *Drug Discov. Ther*. 2019;13(2):80–8. DOI 10.5582/ddt.2019.01003
  16. Hu Y., Tian H., Liu R. Gln-Arg192 polymorphism of paraoxonase 1 is associated with carotid intima-media thickness in patients of type 2 diabetes mellitus of Chinese. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2023;61(1):21–7. DOI: 10.1016/s0168-8227(03)00058-5
  17. El-Lebedy D., Kafoury M., Abd-E.I., Ibrahim A. et al. Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2014;13(1):124. DOI: 10.1186/s40200-014-0125-y
  18. Deng Z., Xiang H., Gao W. Significant association between paraoxonase 1 rs662 polymorphism and coronary heart disease: a meta-analysis in the Chinese population. *Herz*. 2020;45(4):347–55. DOI: 10.1007/s00059-018-4737-8
  19. Furlong C.E., Marsillach J., Jarvik G.P., Costa L.G. Paraoxonases-1, -2 and -3: what are their functions? *Chem. Biol. Interact*. 2016;259(Pt B):51–62. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.05.036
  20. Hashemi M.M., Mousavi E., Arab-Bafrani Z., Nezhadebrahimi A. et al. The most effective polymorphisms of paraoxonase-1 gene on enzyme activity and concentration of paraoxonase-1 protein in type 2 diabetes mellitus patients and non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019;152:135–45. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.05.007
  21. Zargari M., Sharafeddin F., Mahrooz A., Alizadeh A. et al. The common variant Q192R at the paraoxonase 1 (PON1) gene and its activity are responsible for a portion of the altered antioxidant status in type 2 diabetes. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016;241(14):1489–96. DOI: 10.1177/1535370216641786
  22. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(1):4–9. Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu. Genetic aspects of myocardial infarction: problems and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(1):4–9. (in Russian) ■



Статья на  
[journaltherapy.ru](https://journaltherapy.ru)



URL:

<https://journaltherapy.ru/statyi/associacii-polimorfizma-gena-paraoksanazy-1-s-porazheniem-koronarnogo-rusla-u-bolnyh-hronicheskoj-ishemicheskoj-boleznju-serdca-i-saharnym-diabetom-2-go-tipa/>