

А.П. Фёдорова*¹, О.В. Серебрякова¹, Д.М. Серкин¹,
Н.Н. Страмбовская², Б.С. Пушкарёв²

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

¹— кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

²— лаборатория молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины

АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ GLN192ARG PON1 И С3238G APOC3 У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА

A.P. Fyodorova*¹, O.V. Serebryakova¹, D.M. Serkin¹,
N.N. Strambovskaia², B.S. Pushkarev²

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

¹— Department of Hospital Therapy and Endocrinology

²— Laboratory of Molecular Genetics

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS GLN192ARG PON1 AND S3238G APOC3 IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM

Резюме

Цель исследования: определить частоты аллелей и генотипов полиморфизма генов PON1 — Gln192ArgA>G и ApoC3 — 3238C>G у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД 2) и гипотиреоза, определить отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ИБС в зависимости от генетических особенностей у данной категории пациенток. **Материал и методы:** исследовано 108 пациенток со стабильной стенокардией II-III функционального класса, из которых 35 имели сочетание СД 2 типа и гипотиреоза — 1 группа сравнения, 36 женщин были с СД 2 типа — 2 группа сравнения, 37 женщин с гипотиреозом — 3 группа сравнения. Группу контроля составили 42 пациентки со стабильной стенокардией II-III функционального класса без патологии углеводного обмена и с нормальной функцией щитовидной железы. Дополнительно для исключения влияния фактора гипотиреоза была создана 4 группа сравнения (1+2 группа), для исключения влияния фактора СД — 5 группа сравнения (1+3 группа). Определяли полиморфизмы PON1 — Gln192ArgA>G и ApoC3 — 3238C>G методом полимеразноцепной реакции. **Результаты:** у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще встречается носительство гомозиготного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 ($p=0,03$ для 2 группы, $p=0,04$ для 4 группы соответственно), ОШ при этом составило 9,8 (95% ДИ, 1,15–84,8) для 2 группы и 7,5 (95% ДИ, 0,9–60,4) для 4 группы соответственно. ОР ИБС составил 2,11 (95% ДИ, 1,4–3,0) и 1,54 (95% ДИ, 1,2–1,95) для 2 и 4 группы соответственно. У пациенток с ИБС в сочетании с СД2 типа выявлено более частое носительство аллеля С ($p=0,02$) и генотипа CG полиморфизма С3238G APOC3 ($p=0,01$). ОШ для 2 группы составило 2,8 (95% ДИ, 1,0–7,8), для 4 группы — 2,7 (95% ДИ, 1,18–6,4). ОР ИБС для пациенток 4 группы составил 1,5 (95% ДИ, 1,0–2,3).

*Контакты/Contacts. E-mail: al.fyodorova@gmail.com

Заключение: выявлены ассоциации генотипов полиморфизмов Gln192Arg PON1 и С3238G АРОС3 у женщин с ИБС на фоне с СД 2 типа. Наличие гомозиготного генотипа PON1-AA увеличивает риск развития ИБС у женщин с СД 2 типа в 1,5-2 раза, носительство гетерозиготного генотипа АроС3-СG увеличивает риск развития ИБС в 1,5 раза. Ассоциации представленных полиморфизмов с гипотиреозом на фоне ИБС выявлено не было.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 тип, гипотиреоз, Gln192Arg PON1, С3238G ApoC

Для цитирования: Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Страмбовская Н.Н., Пушкарёв Б.С. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ GLN192ARG PON1 И С3238G АРОС3 У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА. Архив внутренней медицины. 2017; 7(4): 271 - 277. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

Abstract

Objective: to determine the frequency of alleles and genotypes of gene polymorphism PON1 — Gln192Arg A> G and ApoC3 — 3238C> G in women with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus type 2 (DM 2) and hypothyroidism, to determine the odds ratio (OR) and relative risk (RR) of CHD depending on the genetic characteristics in this group of patients. **Material and Methods:** the studied 108 patients with stable angina II-III functional class, 35 of which have a combination of type 2 diabetes and hypothyroidism — 1 comparison group, 36 women were with type 2 diabetes — 2 comparison group, 37 women with hypothyroidism — Group 3 comparison. The control group included 42 patients with stable angina II-III functional class without pathology of carbohydrate metabolism and the normal function of the thyroid gland. In addition, to eliminate the influence of hypothyroidism factor 4 comparison group was created (1 + 2 group), to avoid the influence of diabetes factor — 5 comparison group (1 + 3 group). Determined PON1 polymorphisms — Gln192Arg A> G and ApoC3 — 3238C> G by polymerase chain reaction. **Results:** in women with coronary heart disease combined with type 2 diabetes is more common homozygous carriers of AA genotype polymorphism Gln192Arg PON1 ($p = 0.03$ for group 2, $P = 0.04$ for the 4 groups, respectively), while OR was 9.8 (95% CI, 1,15-84,8) 2 group and 7.5 (95% CI, 0,9-60,4) for group 4, respectively. OR CHD was 2.11 (95% CI, 1,4-3,0) and 1.54 (95% CI, 1,2-1,95) 2 and group 4, respectively. In patients with coronary artery disease combined with type 2 diabetes showed more frequent carriers of the allele C ($p = 0.02$) and CG genotype polymorphism S3238G АРОС3 ($p = 0.01$). OR 2 groups was 2.8 (95% CI, 1,0-7,8) for 4 groups — 2.7 (95% CI, 1,18-6,4). OR for CHD patients 4 groups was 1.5 (95% CI, 1,0-2,3). **Conclusion:** the association of genotype polymorphisms Gln192Arg PON1 and S3238G АРОС3 in women with coronary heart disease in the background with type 2 diabetes. The presence of the homozygous genotype PON1-AA increases the risk of coronary heart disease in women with type 2 diabetes by 1.5-2 times, carriage heterozygous genotype ApoC3-CG increases the risk of coronary heart disease 1.5 times. Association of polymorphisms with hypothyroidism submitted against the background of coronary heart disease has been identified.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, Gln192Arg PON1, S3238G ApoC

For citation: Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Strambovskaya N.N., Pushkarev B.S. ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS GLN192ARG PON1 AND S3238G АРОС3 IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 271 - 277. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее распространенным заболеванием во всем мире, в структуре общей смертности на её долю приходится более 50% [13]. Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Одной из важнейших причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД является ускоренное развитие атеросклеротического процесса [17, 20].

Гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы, чаще встречается среди женщин старшей возрастной группы, достигая распространенности 4–21% и в большинстве случаев является исходом аутоиммунного тиреоидита [12, 14]. У подавляющего числа пациентов с гипотиреозом происходят проатерогенные изменения липидного обмена [2, 12, 15, 22].

В литературе имеются сведения об ассоциации различных полиморфизмов генов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, хронической ишемией головного мозга, сахарным диабетом [1, 6, 7, 16, 18]. Однако неоднозначность результатов работ проведенных в различных популяциях свидетельствует об этнической дифференциации распределения частот аллелей и генотипов [9]. Представляет интерес изучение полиморфизмов генов липидного обмена PON1 и АРОС, как маркеров атерогенной патологии [6, 8, 9].

Цель исследования: определить частоты аллелей и генотипов полиморфизма генов PON1 — Gln192Arg A>G и ApoC3 — 3238 C>G у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза, определить отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ИБС в зависимости от генетических особенностей у данной категории пациенток.

Материал и методы

В исследование было включено 108 пациенток со стабильной стенокардией II-III функционального класса, из которых 35 имели сочетание СД 2 типа и гипотиреоза — 1 группа сравнения, 36 женщин были с СД 2 типа — 2 группа сравнения, 37 женщин с гипотиреозом — 3 группа сравнения. У всех женщин гипотиреоз явился следствием хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ). Факт гипотиреоза устанавливался по общепринятым критериям [4]. Группу контроля составили 42 пациентки со стабильной стенокардией II-III функционального класса без патологии углеводного обмена и с нормальной функцией щитовидной железы. В исследование включались пациенты с наличием в анамнезе ангинозных загрудинных болей, соответствующих II-III классам стенокардии по критериям Канадского сердечно-сосудистого общества. При необходимости для верификации диагноза ИБС проводились нагрузочные пробы и/или коронароангиография. Клиническая характеристика изученных групп представлена в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR-Rt) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. Для определения соответствия генотипов ожидаемым значениям применяли закон Харди-Вайнберга, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в группах использовали критерий χ^2 , при ожидаемой частоте менее 10 — критерий χ^2 с поправкой Йетеса. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине ОШ и ОР с указанием 95%-го доверительного интервала. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS Statistics 21.0.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА, протокол № 44 от 09.11.2012 г.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного генетического исследования выявлено, что частоты генотипов и аллелей во всех группах не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга.

В таблице 2 представлены результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма PON1-Gln192Arg A>G в исследованных группах.

Распространенность генотипов PON1 — Gln192Arg A>G в группе контроля составила: гомозигота AA — 2%, гомозигота GG — 43%, гетерозигота GA — 55%. В 1-ой группе сравнения гомозигота AA составила 12%, гомозигота GG — 51%, гетерозигота GA — 37%. В 2-ой группе сравнения гомозигота AA составила 20%, гомозигота GG — 44%, гетерозигота GA — 36%. В 3-ей группе сравнения встречаемость гомозиготы GG была 60%, гетерозиготы GA 40%, гомозигота AA не встречалась вообще.

Частота аллеля А в контрольной группе составила 30%, аллеля G — 70%. Частота аллеля А в 1-ой группе сравнения составила 30%, аллеля G — 70%, во 2-ой группе сравнения аллеля А — 37%, аллеля G — 63%. В 3-ей группе аллель А составила 21%, аллель G — 79%.

Для исключения влияния фактора гипотиреоза дополнительно была создана 4 группа сравнения (1+2 группа) — средний возраст составил 63 [60; 70] лет, продолжительность СД 2 типа — 8 [5,4; 7,7] лет, уровень HbA1c — 6,4 [5,4; 7,5] %; для исключения влияния фактора СД создана 5 группа сравнения (1+3 группа) — средний возраст 58 [52; 72] лет, длительность ХАИТ — 7 [3; 15] лет, уровень ТТГ — 6,2 [5,6; 16,7] мкМЕ/мл, уровень Т4 свободного — 14 [7,8; 17,5] пмоль/л.

Данные распределения частот генотипов и аллелей PON1 — Gln192Arg A>G в дополнительных группах сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 1. Клиническая характеристика изученных групп
Table 1. Clinical characteristics of groups

	группа контроля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)
Возраст, лет / Age, years	71 [62;74]	64 [59;70]	62 [55;66]	71 [61;74]
Длительность СД2 типа, лет / The duration of type 2 diabetes type, age	–	7 [2;14]	6 [5;15]	–
HbA1c, %	4,8 [4,5;5,2]	6,2 [5,3;7,5]	7 [5,5;7,8]	5,1 [4,4;5,6]
Длительность ХАИТ, лет / The duration thyroiditis, years	–	12 [9;15]	–	10 [7;13]
ТТГ, мкМЕ/мл / TSH	1,8 [0,7;3,2]	7,3 [5,9;15,2]	2,1 [0,35;3,0]	6,6 [5,5;8,6]
Т4 свободный, пмоль/л / T4 free	17 [12;20]	14,9 [10,9;7,9]	16 [13;19]	12,4 [4,16;14]

В 4-ой группе гомозигота AA составила 15%, гомозигота GG — 48%, гетерозигота GA — 37%. В 5-ой группе сравнения гомозигота AA составила 6%, гомозигота GG — 55%, гетерозигота GA — 39%. Частота аллеля А в 4-ой группе составила 34%, аллеля G — 66%, в 5-ой группе — аллель А составила 25%, аллель G — 75%.

Выявлено, что у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще встречается носительство гомозигот-

ного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 ($\chi^2=6,97$; $\rho=0,03$ для 2 группы, $\chi^2=6,42$; $\rho=0,04$ для 4 группы соответственно). ОИШ при этом составило 9,8 (95% ДИ, 1,15–84,8) для 2 группы и 7,5 (95% ДИ, 0,9–60,4) для 4 группы соответственно. ОР ИБС составил 2,11(95% ДИ, 1,4–3,0) и 1,54 (95% ДИ, 1,2–1,95) для 2 и 4 группы соответственно. При анализе частот генотипов в других группах сравнения разницы по отношению к контролю выявлено не было (таблица 2 и 3).

Таблица 2. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма PON1 – Gln192Arg A>G в исследуемых и контрольной группах

Table 2. The prevalence of genotype and allele polymorphism PON1 – Gln192Arg A>G in the test and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles				χ^2 ; ρ			ОИШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)			ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)		
	группа кон-троля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3
AA	1 (2%)	4 (12%)	7 (20%)	0				5,29 (0,5-49,7)	9,8 (1,15-84,8)	-	1,8 (0,1-49,7)	2,11 (1,4-3,0)	-
GA	23 (55%)	13 (37%)	13 (36%)	15 (40%)	3,97; 0,13	6,97; 0,03	2,77 0,2	0,48 (0,19-1,22)	0,42 (0,17-1,05)	0,56 (0,23-1,37)	0,67 (0,4-1,13)	0,62 (0,37-1,04)	0,73 (0,45-1,19)
GG	18 (43%)	18 (51%)	16 (44%)	22 (60%)				1,4 (0,57-3,47)	0,95 (0,79-2,37)	1,95 (0,79-4,79)	1,2 (0,74-1,96)	0,98 (0,6-1,59)	1,4 (0,8-2,3)
Аллель А / allele A	25 (30%)	21 (30%)	27 (37%)	15 (21%)	0,01	1,04	1,87	1,0 (0,5-1,4)	1,4 (0,7-2,7)	0,6 (0,2-1,25)	1,0 (0,6-1,4)	1,2 (0,8-1,6)	0,7 (0,4-1,16)
Аллель G / allele G	59 (70%)	49 (70%)	45 (63%)	59 (79%)	0,9	0,3	1,17	0,9 (0,4-1,9)	0,7 (0,3-1,3)	1,66 (0,79-3,4)	0,9 (0,6-1,4)	0,8 (0,5-1,14)	1,3 (0,8-2,0)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОИШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ^2 — хи-квадрат, ρ — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 3. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма PON1 – Gln192Arg A>G в дополнительных исследуемых и контрольной группах

Table 3. The prevalence of genotype and allele polymorphism PON1 – Gln192Arg A>G for additional study and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles			χ^2 ; ρ		ОИШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)		ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)	
	группа кон-троля / control group (n=42)	4 группа / 4 group (n=74)	5 группа / 5 group (n=72)	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5
AA	1 (2%)	11 (15%)	4 (6%)			7,51 (0,9-60,4)	2,41 (0,2-1,13)	1,54 (1,2-1,95)	1,28 (0,8-2,0)
GA	23 (55%)	26 (37%)	28 (39%)	6,42; 0,04	2,94; 0,2	0,5 (0,2-1,13)	0,42 (0,17-1,05)	0,75 (0,5-1,0)	0,7 (0,5-1,0)
GG	18 (43%)	34 (48%)	40 (55%)			1,6 (0,7-3,5)	0,95 (0,79-2,37)	1,0 (0,8-1,4)	1,2 (0,9-1,6)
Аллель А / allele A	25 (30%)	48 (34%)	36 (25%)	0,39	0,94	1,2 (0,6-2,0)	0,7 (0,4-1,2)	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,6-1,15)
Аллель G / allele G	59 (70%)	94 (66%)	108 (75%)	0,5	0,3	0,8 (0,4-1,4)	1,2 (0,7-2,4)	0,9 (0,7-1,15)	1,1 (0,8-1,5)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОИШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ^2 — хи-квадрат, ρ — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Распределение генотипов полиморфизма ApoC3 — 3238C>G в группе контроля было представлено следующим образом: гомозигота CC — 60%, гетерозигота CG — 40%. В 1-ой группе сравнения — гомозигота CC составила 80%, гетерозигота CG — 20%. Во 2-ой группе сравнения частота CC составила 81%, CG — 19%. В 3-ей группе сравнения встречаемость генотипа CC — 73%, CG — 27%.

Частота аллеля С полиморфизма ApoC3 в контрольной группе составила 80%, аллеля G — 20%. Встречаемость аллеля С в 1-ой и во 2-ой группах сравнения составила по 90%, аллеля G по 10%. В 3-ей

группе аллель С составила 86%, аллель G — 14%. Гомозиготный генотип GG не встречался ни в одной из исследуемых групп, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки. Данные представлены в таблице 4.

В дополнительных 4 и 5 группах сравнения распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 — 3238C>G составило: в 4-ой группе гомозигота CC—80% случаев, гетерозигота CG—20%; в 5-ой группе гомозигота CC — 76%, гетерозигота CG —24%; аллель С в 4-ой группе встречалась в 90% случаев, аллель G—в 10%, в 5-ой группе аллель С —

Таблица 4. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 – 3238C>G в исследуемых и контрольной группах

Table 4. The prevalence of genotype and allele polymorphism ApoC3 – 3238C> G in the test and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles				χ ² ; p			ОШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)			ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)		
	группа контроля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3
CC	25 (60%)	28 (80%)	29 (81%)	27 (73%)	3,74;	4,025;	1,58	2,7 (0,96-7,6)	2,8 (1,0-7,8)	1,8 (0,7-4,7)	1,8 (0,9-3,5)	1,8 (0,94-3,6)	1,4 (0,8—2,4)
CG	17 (40%)	7 (20%)	7 (19%)	10 (27%)	0,053	0,04	0,2	0,36 (0,1-1,0)	0,35 (0,12-0,9)	0,54 (0,2-1,06)	0,55 (0,2-1,08)	0,54 (0,2-1,02)	0,71 (0,4-1,2)
Аллель С / allele C	67 (80%)	65 (90%)	65 (90%)	64 (86%)	3,04	3,29	1,25	2,28 (0,8-5,8)	2,35 (0,9-6,0)	1,6 (0,6-3,8)	1,6 (0,8-3,17)	1,6 (0,8-3,2)	1,3 (0,7-2,2)
Аллель G / allele G	17 (20%)	7 (10%)	7 (10%)	10 (14%)	0,08	0,7	0,26	0,4 (0,1-1,4)	0,4 (0,16-1,09)	0,6 (0,2-1,4)	0,6 (0,3-1,15)	0,59 (0,3-1,15)	1,13 (0,9-1,3)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ² — хи-квадрат, p — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 5. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 – 3238C>G в дополнительных исследуемых и контрольной группах

Table 5. The prevalence of genotype and allele polymorphism ApoC3 – 3238C> G for additional study and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles			χ ² ; p		ОШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)		ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)	
	группа контроля / control group (n=42)	4 группа / 4 group (n=71)	5 группа / 5 group (n=72)	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5
CC	25 (60%)	57 (80%)	55 (76%)	5,7;	3,6;	2,7 (1,18-6,4)	2,2 (0,9-5,0)	1,5 (1,0-2,3)	1,3 (0,9-1,9)
CG	17 (40%)	14 (20%)	17 (24%)	0,01	0,05	0,3 (0,15-0,8)	0,45 (0,2-1,0)	0,6 (0,4-0,98)	0,7 (0,5-1,0)
Аллель С / allele c	67 (80%)	128 (90%)	127 (88%)	4,8;	2,97	2,3 (1,0-4,9)	1,89 (0,9-3,9)	1,4 (0,9-2,1)	1,3 (0,9-1,8)
Аллель G / allele G	17 (20%)	14 (10%)	17 (12%)	0,02	0,8	0,4 (0,2-0,9)	0,5 (0,2-1,1)	0,6 (0,4-1,0)	1,3 (0,9-1,8)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ² — хи-квадрат, p — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и дополнительных группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

в 88% случаев, аллель G – в 12%. Данные представлены в таблице 5.

У пациенток 4 группы выявлено более частое носительство аллеля C ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$). Также выявлено статистически значимое увеличение гетерозиготного генотипа ApoC3 – CG в группах пациенток с СД 2 типа в сочетании с ИБС по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,025$; $p=0,04$ для 2 группы и $\chi^2=5,7$; $p=0,01$ для 4 группы соответственно). ОШ при этом для 2 группы составило 2,8 (95% ДИ, 1,0–7,8), для 4 группы – 2,7 (95% ДИ, 1,18–6,4). ОР ИБС для пациенток 4 группы составил 1,5 (95% ДИ, 1,0–2,3). В группе женщин имеющих сочетание СД 2 типа и гипотиреоза выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа ApoC – CG ($p=0,053$). Данные представлены в таблицах 4 и 5.

Ген PON1, кодирует фермент параоксоназу 1, проявляющую активность в отношении широкого спектра субстратов, но первичным субстратом для нее в норме являются окисленные липиды. [3, 9, 10, 11]. Мутация в кодоне 192 приводит к аминокислотной замене глутатиона на аргинин – 192Gln/Arg SNP в Region Ex6+ 78A > G, модулируя, таким образом каталитическую активность параоксоназы [3, 9]. В ряде работ было показано наличие ассоциаций Gln192Arg полиморфизма PON1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных популяциях, кроме того указывается, что Arg192 также может служить маркером повышенного риска развития ИБС у больных инсулиннезависимым СД [9, 21, 23]. Однако, в работах S.R. Srinivasani соавт. (2004), было показано, что женщины – носители аллеля Arg192 имели меньшие параметры толщины комплекса-интима медиа сонной артерии [24]. В нашем исследовании частоты аллелей не различались у женщин в группе контроля и в группах сравнения. Анализ распределения частот генотипов показал, что в группе пациенток с ИБС протекающей на фоне СД 2 типа отмечается более частое носительство гомозиготного PON1-AA генотипа по сравнению с группой женщин с изолированной ИБС. При этом было выявлено увеличение вероятности ИБС при носительстве данного генотипа в 1,5-2,1 раза.

Известно, что ген APOC3 кодирует аполипопротеин С3, который является одним из основных компонентов богатых триглицеридами липопротеинов (хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности) и входит в состав липопротеинов высокой плотности [8, 11]. Ассоциации полиморфизма ApoC33238C>G с увеличением содержания триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В, а также со снижением уровня ЛПВП показаны во многих исследованиях [8, 19]. Однако взаимосвязь данного полиморфизма с атеросклерозом была отмечена не во всех работах. В результате нашего исследования выявлено, что у жен-

щин с ИБС на фоне СД 2 типа имеется более частое носительство аллеля С и гетерозиготного генотипа CG полиморфизма ApoC33238C>G, при этом риск ИБС в данной группе пациенток увеличивается в 1,5 раза (таблицы 4 и 5).

Выводы

1. Выявлены ассоциации генотипов полиморфизмов Gln192Arg PON1 и C3238G APOC3 у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа.
2. Наличие гомозиготного генотипа PON1-AA увеличивает риск развития ИБС у женщин с СД 2 типа в 1,5-2 раза, носительство гетерозиготного генотипа ApoC3-CG увеличивает риск развития ИБС в 1,5 раза.
3. Ассоциации представленных полиморфизмов с гипотиреозом на фоне ИБС выявлено не было.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Бондарь И.А. Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2013; 4: 11-16. Bondar' I.A. Shabel'nikova O.Yu. Genetic basis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2013; 4:11-16. [In Russian].
2. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Фарматека. 2015; 17: 36–41. Verbovoi A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. Pharmatec. 2015; 17: 36-41 [In Russian].
3. Горшунская М.Ю., Караченцев Ю.И., Атраментова Л.А. и др. Полиморфизм Q192R гена PON-1 у больных с сахарным диабетом 2 типа. Цитология и генетика. 2011; 1: 48-51. Gorshunskaya M.Yu., Karachentsev Yu.I., Atramentova L.A. et al. Polymorphism of Q192R gene of PON-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. Cytology and Genetics. 2011; 1: 48-51. [In Russian].
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2013; 1084 с. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow:GEOTAR-Media. 2013; 1084 p. [In Russian].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015; 18: 1-112. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2015; 18: 1-112. [In Russian].
6. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий. Кардиология. 2011; 2: 19-25. Zhuravlev Yu.I., Nazarenko G.I., Ryazanov V.V., Kleimenova E.B. A new method for analyzing the risk of developing coronary heart disease

- on the basis of genomic and computer technology. *Cardiology*. 2011; 2: 19-25. [In Russian].
7. Каражанова Л.К., Жукушева Ш.Т., Чиныбаева А.А. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2014; 3: 4-11.
Karazhanova L.K., Zhukusheva Sh.T., Chinybaeva A.A. Molecular genetic basis for diagnosis and treatment of coronary heart disease (review of literature). *Science and health*. 2014; 3: 4-11. [In Russian].
 8. Каюмова Р.Д., Каюмова Л.Р., Воробьева Е.В. и др. Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 (АПОС-3) и аполипопротеина А-1 (АПОА-1) в состояние липидного профиля сыворотки крови человека. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; 5(3): 245-247.
Kayumova R.D., Kayumova L.R., Vorob'eva E.V. et al. Study of the contribution of the apolipoprotein C-3 (APOC-3) and apolipoprotein A-1 (APOA-1) genes to the lipid profile of human blood serum. *Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2011; 5(3): 245-247. [In Russian].
 9. Колесникова Л.И., Т.А. Байрова Т.А., О.А. Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной защиты. *Вестник РАМН*. 2013; 12: 83-88.
Kolesnikova L.I., T.A. Bairova T.A., O.A. Pervushina O.A. Genes of antioxidant defense enzymes. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 12: 83-88. [In Russian].
 10. Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. *Токсикологический вестник*. 2011; 1: 48-55.
Kurdyukov I.D. Paraoxonase-1: genetic, biochemical and toxicological aspects. *Toxicological Herald*. 2011; 1: 48-55. [In Russian].
 11. Мартынович Т.В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: Дис. ... канд. мед. наук. 14.01.05. Саратов. 2015; 151 с.
Martynovich T.V. Clinico-diagnostic value of polymorphism of candidate genes of cardiovascular diseases in patients with a combination of chronic heart failure and ischemic heart disease: Dis. ... cand. Med.nauk. 14.01.05. Saratov. 2015; 151 p. [In Russian].
 12. Рымар О.Д., Максимов В.Н., Малышенко Ю.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2015; 11(4): 21-30.
Rymar O.D., Maksimov V.N., Malyschenko Yu.A. et al. Clinical and molecular-genetic aspects of the lipid profile in women with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015; 11(4): 21-30. [In Russian].
 13. Пахомья Н.С., Урьяев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015; 4: 126-132.
Pakhomya N.S, Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Genetic aspects of coronary heart disease. *Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova*. 2015; 4: 126-132. [In Russian].
 14. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: Дис. ... докт. мед. наук. 14.00.16. Чита. 2008; 333 с.
Serebryakova O.V. Pathogenetic mechanisms of formation of cardiomyopathy in thyrotoxicosis and hypothyroidism: Dis. ... Doct. Med.nauk: 14.00.16. Chita. 2008; 333 p. [In Russian].
 15. Серкина М.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В. и др. Дислипидемия у пациентов с гипотиреозом. *Материалы IV съезда терапевтов Забайкальского края*. Чита. 2016; 112 с.
Serkina M.V., Serkin D.M., Serebryakova O.V. et al. Dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Materials of IV congress of therapists of Transbaikalian region*. Chita. 2016; 112 p. [In Russian].
 16. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростковых факторов у больных хронической ишемией головного мозга. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; 1: 39-47.
Strambovskaya N.N. Genetic polymorphism of proteins of some adhesive molecules and growth factors in patients with chronic cerebral ischemia. *Transbaikal medical bulletin*. 2014; 1: 39-47 [In Russian].
 17. Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 1: 15-20.
Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Heart rhythm disturbances in women with comorbidity of ischemic heart disease, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. *Transbaikal medical bulletin*. 2016; 1: 15-20. [In Russian].
 18. Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Полиморфизм GLN192ARG гена PON1 у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза. *Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края*. Чита. 2014. 144 с.
Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Polymorphism of the GLN192ARG gene of PON1 in women with coronary heart disease on the background of type 2 diabetes and hypothyroidism. *Materials of the III Congress of therapists of the Transbaikalian Territory*. Chita. 2014. 144 p. [In Russian].
 19. Юдочкин А.В. Клинико-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 109 с.
Yudochkin A.V. Clinical and genetic diagnosis and diet therapy of metabolic syndrome in women of reproductive age: dis. ... cand. Med. Sciences. Moscow, 2013. 109 p. [In Russian].
 20. de Ferranti p.D. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014; 10: 2843-2863.
 21. Grdic M., Barisic K., Rumora L., et al. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population. *Croatia chemical acta*. 2008; 81 (1): 105-111.
 22. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355-382.
 23. Pejic-Grubisa I., Buzadzic I., Jankovic-Orescanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population. *Genetika*. 2010; 42 (2): 235-247.
 24. Srinivasan p.R., Li p., Chen W., Tang R., et al. Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. *The Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis*. 2004; 177 (1): 167-174.

A

Статья получена/Article received 06.03.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
17.05.2017 г.