

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1050450 ГЕНА ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ 1 В СТРУКТУРЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Глутатионпероксидаза 1 (GPX1) играет важнейшую роль в блокировании участия окислительного стресса в формировании атеросклеротических бляшек. Известен полиморфный вариант rs1050450, который может быть связан с активностью фермента и тем самым влиять на прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС). **Цель.** Оценить связь варианта rs1050450 гена GPX1 с факторами риска прогрессирования ИБС: нарушениями углеводного обмена и концентрацией атерогенных фракций липопротеинов. **Материал и методы.** В исследование вошли 168 пациентов с ИБС, из них 54,8% имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Сахарный диабет выявлен у 29,8%, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 10,1% пациентов. Определен вариант rs1050450 (Pro200Leu, 599C > T) гена GPX1 с использованием TaqMan-зондов. **Результаты.** Гомозиготами CC были 141 пациент, гетерозиготами CT — 27 пациентов. Гомозиготы TT в выборке отсутствовали. Среди гетерозигот частота ИМ оказалась ниже, чем среди гомозигот CC — 37% против 58,2% ($p = 0,043$). У гетерозигот уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) были ниже, чем у гомозигот: 3,8 (3,4; 4,5) против 4,3 (3,7; 5,6) ммоль/л ($p = 0,047$) и 1,9 (1,4; 2,3) против 2,5 (1,9; 3,3) ммоль/л ($p = 0,005$) соответственно. В то же время среди гетерозигот оказалась выше частота НТГ (22,2% против 7,8%, $p = 0,023$). **Заключение.** Среди больных ИБС носители генотипа CT варианта rs1050450 отличались меньшей частотой ИМ, но большей встречаемостью нарушений углеводного обмена. Гетерозиготы имели меньший уровень атерогенных ЛПНП и общего холестерина.

Ключевые слова: липопротеины; общий холестерин; глутатионпероксидаза; GPX1; полиморфизм; ишемическая болезнь сердца; нарушение толерантности к глюкозе.

Для цитирования: Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Значимость полиморфного варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 в структуре факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2024;102(7):536–541. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-536-541>

Для корреспонденции: Муслимова Эльвира Фаритовна — e-mail: muslimovef@yandex.ru

Elvira F. Muslimova, Tatiana Yu. Rebrova, Elena A. Kuzheleva, Alla A. Garganeeva, Sergey A. Afanasiev THE SIGNIFICANCE OF THE RS1050450 POLYMORPHIC VARIANT OF THE GLUTATHIONE PEROXIDASE 1 GENE IN THE STRUCTURE OF RISK FACTORS FOR THE PROGRESSION OF CORONARY ARTERY DISEASE

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Glutathione peroxidase 1 (GPX1) plays a crucial role in blocking the involvement of oxidative stress in the formation of atherosclerotic plaques. A polymorphic variant rs1050450 is known, which may be associated with enzyme activity and thereby affect the progression of ischemic heart disease (IHD). **Objective.** To assess the association of the rs1050450 variant of the GPX1 gene with risk factors for the progression of IHD: carbohydrate metabolism disorders and the concentration of atherogenic lipoprotein fractions. **Material and methods.** The study included 168 patients with IHD, of whom 54.8% had a history of myocardial infarction (MI). Diabetes mellitus was identified in 29.8%, and glucose intolerance (GT) in 10.1% of patients. The rs1050450 variant (Pro200Leu, 599C > T) of the GPX1 gene was determined using TaqMan probes. **Results.** There were 141 patients with CC homozygotes and 27 patients with CT heterozygotes. TT homozygotes were absent in the sample. Among heterozygotes, the frequency of MI was lower than among CC homozygotes—37% vs. 58.2% ($p = 0.043$). Heterozygotes had lower levels of total cholesterol and low-density lipoproteins (LDL) compared to homozygotes: 3.8 (3.4; 4.5) vs. 4.3 (3.7; 5.6) mmol/L ($p = 0.047$) and 1.9 (1.4; 2.3) vs. 2.5 (1.9; 3.3) mmol/L ($p = 0.005$), respectively. At the same time, the frequency of GT was higher among heterozygotes (22.2% vs. 7.8%, $p = 0.023$). **Conclusion.** Among patients with IHD, carriers of the CT genotype of the rs1050450 variant showed a lower frequency of MI but a higher incidence of carbohydrate metabolism disorders. Heterozygotes had lower levels of atherogenic LDL and total cholesterol.

Key words: lipoproteins; total cholesterol; glutathione peroxidase; GPX1; polymorphism; ischemic heart disease; glucose intolerance.

For citation: Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A. The significance of the rs1050450 polymorphic variant of the glutathione peroxidase 1 gene in the structure of risk factors for the progression of coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):536–541. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-536-541>

For correspondence: Elvira F. Muslimova — e-mail: muslimovef@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.02.2024

Accepted 26.03.2024

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Свободные радикалы вызывают окислительную модификацию липидов, нуклеиновых кислот, белков, что отражается на активности ферментов, структурной целостности интегральных мембранных белков и липидного бислоя [1, 2]. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются основным компонентом атеросклеротической бляшки. Процесс окисления ЛПНП прерывается благодаря работе антиоксидантных ферментов. [3].

Базовые антиоксидантные ферменты человека относятся к семейству глутатионпероксидазы (EC 1.11.1.9). Основная их роль состоит в превращении перекисей водорода и липидов в восстановленную форму. У человека известно 8 форм фермента, отличающихся по локализации в клетке и по субстратной специфичности. Наиболее распространенной внутриклеточной формой является глутатионпероксидаза 1 (GPX1). GPX1 играет важнейшую роль в блокировании участия окислительного стресса в формировании атеросклеротических бляшек [3–5].

Глутатионпероксидаза 1 кодируется геном *GPX1* (OMIM 138320, HGNC: 4553, NM_000581.4). Известен полиморфный вариант rs1050450 (Pro200Leu, NM_000581.4:c.599C > T), при котором в структуре белка пролин заменяется на лейцин [6]. Указывалось, что для лиц, являющихся носителями аллеля T, характерна сниженная активность фермента [7]. Однако в других исследованиях не было выявлено связи между вариантом rs1050450 гена GPX1 и активностью фермента [8] или обнаружен более низкий уровень перекисного окисления липидов при генотипе TT, чем при генотипе CC [9]. Столь же противоречивы результаты исследований, посвященных изучению связи варианта rs1050450 гена GPX1 с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В одних работах указывается на отсутствие ассоциации rs1050450 со стенозом коронарных артерий [8, 10], в других отмечается его связь с разными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС), в частности с метаболическим синдромом [11].

Целью нашего исследования было оценить связь полиморфного варианта rs1050450 гена GPX1 с факторами риска прогрессирования ИБС: нарушениями углеводного обмена и концентрацией атерогенных фракций липопротеинов.

Материал и методы

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам локального комитета (протокол №188 от 18.09.2019). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

В выборку включено 168 пациентов с ИБС, поступивших в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии. Среди пациентов были 124 (73,8%) мужчины и 44 (26,2%) женщины. Возраст в выборке составил 64 (60; 70) года. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был зарегистриро-

ван у 92 (54,8%) пациентов. Возраст на момент развития первого ИМ составил 57 (44; 63) лет.

Критерием включения явилось наличие многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (наличие атеросклеротических бляшек с сужением $\geq 50\%$ просвета сосудов передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий или наличие стеноза левой коронарной артерии в сочетании с поражением правой коронарной артерии). Критериями невключения были тяжелая соматическая патология, менее 6 месяцев после перенесенного ИМ, миокардит, отказ от участия в исследовании.

Наличие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий диагностировалось с помощью инвазивной коронароангиографии на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе ACOM (Siemens, Германия) по клиническим показаниям. Эхокардиография с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15 проводилась в соответствии с современными рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [12].

Помимо общеклинического лабораторного обследования (в том числе липидограммы) проводилось генетическое исследование. Взятие образцов крови осуществлялось из кубитальной вены, выделяли ДНК с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Определен полиморфный вариант rs1050450 (Pro200Leu, 599C > T) гена глутатионпероксидазы 1 *GPX1* с использованием набора праймеров и TaqMan-зондов для ПЦР в режиме «реального времени» (ООО «ТестГен», Россия).

Сформированная выборка была представлена пациентами с функциональным классом (ФК) I–III хронической сердечной недостаточности в соответствии с классификацией NYHA. ФК определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: пройденное расстояние в 426–550 м и 301–425 м соответствует I и II ФК, расстояние в 151–300 м соответствует III ФК [13].

На момент первичного обследования ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина принимали 125 (74,4%) пациентов, бета-адреноблокаторы — 132 (78,6%) пациента, гиполипидемические препараты — 129 (76,8%) пациентов, препараты ацетилсалициловой кислоты — 93 (55,4%) пациента, клопидогрел — 38 (22,6%) пациентов, антикоагулянты — 54 (32,1%) пациента, блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина) и диуретики получали 57 (33,9%) и 93 (55,4%) пациента. Коррекция терапии, согласно современным клиническим рекомендациям, производилась во время текущей госпитализации.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета SPSS ver 17 (IBM, США). Количественные данные анализировали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для анализа качественных данных применяли двусторонний точный тест Фишера. Результаты представляли в виде абсолютного

и относительного значений. Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. При всех видах анализа уровень значимости принимался как $p < 0,05$.

Результаты

После проведения генетического исследования оказалось, что носителями генотипа СС являлись 141 (83,9%)

пациент, а 27 (16,1%) пациентов — носителями гетерозиготного генотипа СТ. Среди обследованных пациентов отсутствовали носители генотипа ТТ. Частота аллеля Т составила 8,0%. Распределение генотипов не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,527$). Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациентов в зависимости от генотипов варианта rs1050450 гена *GPX1*.

Клиническая характеристика пациентов с разными генотипами варианта rs1050450 гена *GPX1*

Clinical characteristics of patients with different genotypes of the rs1050450 variant of the *GPX1* gene

Параметр Parameter	Генотип rs1050450 гена <i>GPX1</i> Genotype rs1050450 of the <i>GPX1</i> gene		<i>p</i>
	СС (<i>n</i> = 141)	СТ (<i>n</i> = 27)	
ИМ в анамнезе, нет/есть, <i>n</i> (%) History of MI, no/yes, <i>n</i> (%)	59 (41,8) 82 (58,2)	17 (63,0) 10 (37,0)	0,043
Количество ИМ, 1/2/3, <i>n</i> (%) Number of MIs, 1/2/3, <i>n</i> (%)	62 (75,6) 15 (18,3) 5 (6,1)	10 (100) 0 0	0,211
ХСН, ФК I / ФК II / ФК III, <i>n</i> (%) CHF, class I / II / III, <i>n</i> (%)	24 (17,0) 68 (48,2) 49 (34,8)	1 (3,7) 19 (70,4) 7 (25,9)	0,075
Фракция выброса ЛЖ, % LV ejection fraction, %	60 (40; 64)	63 (46; 64)	0,308
Конечный систолический объем, мл End systolic volume, ml	47 (38; 96)	45 (38; 75)	0,344
Конечный диастолический объем, мл End diastolic volume, ml	120 (106; 165)	118 (106; 141)	0,371
Индекс сферичности ЛЖ LV sphericity index	0,56 (0,54; 0,62)	0,57 (0,55; 0,59)	0,865
Гипертрофия ЛЖ, нет/есть, <i>n</i> (%) LV hypertrophy, no/yes, <i>n</i> (%)	108 (76,6) 33 (23,4)	20 (74,1) 7 (25,9)	0,778
Дилатация ЛП, нет/есть, <i>n</i> (%) LA dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	75 (53,2) 66 (46,8)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,821
Дилатация ЛЖ, нет/есть, <i>n</i> (%) LV dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	96 (68,1) 45 (31,9)	22 (81,5) 5 (18,5)	0,163
Дилатация ПП, нет/есть, <i>n</i> (%) RA dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	115 (81,6) 26 (18,4)	21 (77,8) 6 (22,2)	0,647
Сахарный диабет 2-го типа / нарушение толерантности к глюкозе / нет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus 2 / impaired glucose tolerance / none, <i>n</i> (%)	41 (29,1) 11 (7,8)* 89 (63,1)*	9 (33,3) 6 (22,2)* 12 (44,5)*	0,047 *0,023
Ожирение, нет/есть, <i>n</i> (%) Obesity, no/yes, <i>n</i> (%)	74 (52,5) 67 (47,5)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,444
Общий холестерол, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,3 (3,7; 5,6)	3,8 (3,4; 4,5)	0,047
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,51 (1,85; 3,32)	1,90 (1,41; 2,27)	0,005
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,15 (0,95; 1,44)	1,10 (1,0; 1,50)	0,762
Триацилглицерол, ммоль/л Triacylglycerol, mmol/l	1,53 (1,18; 2,06)	1,58 (1,17; 2,17)	0,832
Уровень глюкозы, ммоль/л Glucose level, mmol/l	5,7 (5,2; 6,5)	6,0 (5,2; 6,9)	0,349

Примечание: * — уровень значимости при сравнении частоты нарушения толерантности к глюкозе в группах, *p* — уровень значимости, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ПП — правое предсердие, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note: * — level of significance when comparing the frequency of impaired glucose tolerance in groups, *p* — level of significance, MI — myocardial infarction, LV — left ventricle, LA — left atrium, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, RA — right atrium, CHF — chronic heart failure.

В исследуемой выборке между носителями генотипов СС и СТ выявлены различия по встречаемости случаев ИМ ($p = 0,043$). При этом у гетерозигот частота развития макрососудистых осложнений в виде ИМ была ниже, чем у гомозигот, и ни у одного пациента с генотипом СТ не зарегистрировано развитие повторного ИМ. Однако среди носителей генотипа СТ оказалось существенно больше пациентов с нарушениями углеводного обмена ($p = 0,047$). При этом различия между генотипами обусловлены более высокой частотой нарушения толерантности к глюкозе при генотипе СТ, чем в группе с генотипом СС (22,2% против 7,8%; $p = 0,023$), в то время как по частоте сахарного диабета 2-го типа и уровню глюкозы не было различий между группами.

Пациенты с разными генотипами оказались сопоставимы по фармакологическому анамнезу на момент обследования. В частности, статины получали 106 (75,2%) носителей генотипа СС и 23 (85,2%) носителя генотипа СТ ($p = 0,326$). Дозы статинов были сопоставимы у пациентов с разными генотипами. Несмотря на это, носители генотипа СТ отличались меньшими значениями общего холестерина (ОХС) и ЛПНП по сравнению с гомозиготами СС ($p = 0,047$ и $p = 0,005$ соответственно). Однако уровни триацилглицеролов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группах не различались.

Мы провели анализ сопряженности генотипов варианта rs1050450 с уровнем ОХС и ЛПНП среди пациентов, имевших в анамнезе ИМ и не имевших его. В группе без ИМ у гомозигот СС уровень ОХС составил 4,8 (3,9; 5,8) ммоль/л, при генотипе СТ — 4,0 (3,2; 4,7) ммоль/л ($p = 0,065$); в группе с ИМ — 4,1 (3,5; 5,3) ммоль/л и 3,8 (3,5; 4,0) ммоль/л соответственно ($p = 0,196$). Отсутствовала ассоциация варианта с уровнем ЛПВП и триацилглицеролов как среди пациентов без ИМ ($p = 0,928$ и $p = 0,742$ соответственно), так и в группе с ИМ в прошлом ($p = 0,886$ и $p = 0,849$ соответственно). Значимая связь между вариантом rs1050450 гена *GPX1* и уровнем ЛПНП выявлена в группе пациентов без ИМ ($p = 0,025$): 2,88 (1,97; 3,54) ммоль/л при генотипе СС и 1,90 (1,34; 2,62) ммоль/л при генотипе СТ. В группе с ИМ в анамнезе уровень ЛПНП у гомозигот СС был выше, чем у гетерозигот — 2,32 (1,77; 3,29) ммоль/л против 1,88 (1,46; 2,09) ммоль/л, но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,057$).

В выборке пациентов отсутствовала ассоциация варианта rs1050450 с ожирением ($p = 0,444$). Пациенты с ожирением и без него имели сопоставимые уровни ЛПНП и ОХС. Но различия по уровню ЛПНП между носителями генотипов СС и СТ были и у пациентов с ожирением (2,50 (1,86; 3,41) ммоль/л и 1,70 (0,98; 2,62) ммоль/л соответственно ($p = 0,050$)), и без ожирения (2,52 (1,88; 3,30) ммоль/л и 1,95 (1,60; 2,09) ммоль/л соответственно ($p = 0,050$)).

Обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, могут играть важную роль в индивидуальной предрасположенности к сердеч-

но-сосудистым заболеваниям [3]. По результатам нашего исследования оказалось, что среди носителей генотипа СТ полиморфного варианта rs1050450 гена *GPX1* было меньше пациентов, перенесших в прошлом ИМ, чем среди гомозигот СС. Кроме того, среди гетерозигот не было пациентов с повторными ИМ. Вместе с тем среди гетерозигот преобладали случаи нарушения толерантности к глюкозе, хотя частота сахарного диабета 2-го типа была одинаковой.

В других исследованиях сообщается об отсутствии значимой ассоциации исследуемого варианта с риском ИБС [10, 14]. Тем не менее показана ассоциация варианта rs1050450 с метаболическими нарушениями, являющимися значимыми факторами риска ИБС. В частности, носительство аллеля Т связали с повышенным риском диабетической периферической нейропатии [14]. Результаты разных исследований свидетельствуют о сильном влиянии дополнительных факторов, определяющих как ферментативную активность, так и степень прооксидантных эффектов на взаимосвязь между полиморфным вариантом гена *GPX1* и факторами риска ИБС и ИМ.

Низкий уровень фермента GPX1 повышает риск развития ИМ за счет неэффективной регуляции перекисного окисления липидов [15]. При этом есть результаты, показывающие значимо сниженный уровень перекисного окисления липидов (наблюдалось снижение реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты) у гомозигот ТТ варианта rs1050450 по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами СС. Это свидетельствует о более эффективной работе антиоксидантной системы. Тем не менее в этом исследовании сам по себе вариант rs1050450 не показал ассоциации ни с одним из липидных маркеров (ОХС, триацилглицеролы, ЛПНП). Но при анализе группы полиморфных вариантов разных генов (в том числе GPX1) выявлена комбинация аллелей, связанная с липидным профилем [9]. В другом исследовании, проведенном в японской популяции, установлено, что среди мужчин (но не женщин) носители генотипов СТ/ТТ отличались более высокой концентрацией триацилглицерола и большей распространенностью метаболического синдрома [11].

В рамках нашей работы на фоне сопоставимой терапии гиполипидемическими препаратами носители генотипа СТ отличались меньшим по сравнению с гомозиготами СС уровнем ОХС и ЛПНП. Различия в уровне ЛПНП между носителями разных генотипов оказались более выраженными у пациентов без ИМ в прошлом, чем у пациентов, перенесших ИМ. Сниженный уровень ЛПНП у гетерозигот по сравнению с гомозиготами СС наблюдался вне зависимости от наличия ожирения. В нашей выборке носители разных генотипов показали сопоставимые уровни ЛПВП и триацилглицеролов.

Исходя из полученных данных, в выборке пациентов с ИБС носительство аллеля Т варианта rs1050450 гена *GPX1* было связано с более благоприятным клиническим профилем: меньшей частотой ИМ в прошлом и меньшим уровнем ЛПНП. Тем не менее гетерозиготы СТ отличались более высокой частотой нарушения толерантности

к глюкозе. Выявленное противоречие находит свое подтверждение в имеющихся литературных данных. Так, в наших ранее опубликованных исследованиях показано, что нарушения углеводного обмена на ранних стадиях развития могут иметь протективный эффект для пациентов с ИБС, а неблагоприятное влияние СД на прогноз больных с ИБС реализуется преимущественно при увеличении длительности анамнеза сахарного диабета [16, 17]. Таким образом, учитывая полученные результаты и литературные данные, можно предположить, что у пациентов с нарушением толерантности к углеводам, имеющим генотип СТ полиморфизма rs1050450, имеет место в том числе генетически-обусловленная модуляция восприимчивости к сосудистым осложнениям, связанным с нарушениями углеводного обмена [18].

Важным результатом нашего исследования является то, что в нашей выборке не оказалось носителей генотипа ТТ. Частота аллеля Т составила 8,0%. Такая частота более характерна для популяций Китая и Японии, в то время как во многих европейских выборках аллель более распространен [19]. Так, в польской выборке из 730 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа частота аллеля Т составляла 27%, а генотипа ТТ — 9% [14]. В турецкой выборке из 250 здоровых добровольцев частота аллеля Т составила 36,4%, а генотипа ТТ — 14,4% [3]. Таким образом, имеют место различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *GPX1* у представителей разных этнических групп и при различных патологических состояниях. Тем не менее, не отвергая вклад этнического фактора в малую частоту встречаемости аллеля Т в нашей выборке больных ИБС, исходя из полученных результатов, мы допускаем, что носительство аллеля Т выступило в качестве протективного фактора в отношении развития многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Однако одним из значимых ограничений нашего исследования является отсутствие сопоставимой по полу и возрасту группы контроля без сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, мы не оценивали связь варианта с активностью самого фермента *GPX1* и уровнем перекисного окисления липидов, т.е. с эффективностью работы антиоксидантной системы.

Заключение

По результатам исследования, в выборке пациентов с ИБС носители генотипа СТ варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 *GPX1* отличались меньшей частотой перенесенного инфаркта миокарда, но большей встречаемостью нарушений углеводного обмена. По сравнению с гомозиготами СС гетерозиготы имели меньший уровень атерогенных ЛПНП и общего холестерина, при этом описанная связь была более выраженной у пациентов без ИМ в анамнезе, чем среди лиц, перенесших его в прошлом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы ФНИ № 122020300045-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rebrowa T.Y., Afanasiev S.A. State of the antioxidant system and the severity of lipid-peroxidation processes in the myocardium and blood plasma of rats of different ages with postinfarction atherosclerosis. *Advances in Gerontology*. 2021;2(11):152–157. DOI: 10.1134/S2079057021020132
2. Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J., Aldasoro M., Victor V.M., Mauricio M.D. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;8563845. DOI: 10.1155/2019/8563845
3. Suzen H.S., Gucyener E., Sakalli O., Uckun Z., Kose G., Ustel D., Duydu Y. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population. *Mol. Biol. Rep.* 2010;37:87–92. DOI: 10.1007/s11033-009-9540-4
4. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;7(15):1957–1997. DOI: 10.1089/ars.2010.3586
5. Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*. 2021;4(17):79–92. [Volkova M.V., Ragino Y.I. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):79–92. (In Russian)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92
6. Hamanishi T., Furuta H., Kato H., Doi A., Tamai M., Shimomura H., Sakagashira S., Nishi M., Sasaki H., Sanke T., Nanjo K. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004;9(53):2455–2460. DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2455
7. Ravn-Haren G., Olsen A., Tjønneland A., Dragsted L.O., Nexø B.A., Wallin H., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Vogel U. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*. 2006;4(27):820–825. DOI: 10.1093/carcin/bgi267
8. Najafi M., Ghasemi H., Roustazadeh A., Farajollahi M. Lack of association between glutathione peroxidase 1 (GPx1) activity, Pro198Leu polymorphism and stenosis of coronary arteries: A population-based prediction. *Meta Gene*. 2014;2:722–729. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.09.007
9. Tarhonska K., Raimondi S., Specchia C., Wiczorek E., Reszka E., Krol M.B., Gromadzinska J., Wasowicz W., Socha K., Borawska M.H., Jablonska E. Association of allelic combinations in selenoprotein and redox related genes with markers of lipid metabolism and oxidative stress – multimarkers analysis in a cross-sectional study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;69:126873. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126873
10. Yeh H.L., Kuo L.T., Sung F.C., Yeh C.C. Association between polymorphisms of antioxidant gene (MnSOD, CAT, and GPx1) and risk of coronary artery disease. *Biomed. Res. Int.* 2018;5086869. DOI: 10.1155/2018/5086869
11. Kuzuya M., Ando F., Iguchi A., Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;6(87):1939–1944. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1939
12. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;4(96) s4:1–27. [Recommendations for quantifying the structure and function of the heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4(96) s4:1–27. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4
13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):311–374. [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;11(25):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Buraczynska M., Buraczynska K., Dragan M., Ksiazek A. Pro198Leu polymorphism in the glutathione peroxidase 1 gene contributes to diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Neuromol. Med.* 2017;19:147–153. DOI: 10.1007/s12017-016-8438-2
15. Куропаткина Т.А., Медведева Н.А., Медведев О.С. Роль селена в кардиологии. *Кардиология*. 2021;3(61):96–104. [Kuropatkina T.A., Medvedeva N.A., Medvedev O.S. The role of selenium in cardiology. *Kardiologiya*. 2021;3(61):96–104. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1186
16. Afanasiev S.A., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Andriyanova A.V., Kondratieva D.S., Popov S.V. The impact of type 2 diabetes

- mellitus on long-term prognosis in patients of different ages with myocardial infarction. *Journal of Diabetes Research*. 2018;1780683. DOI: 10.1155/2018/1780683
17. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Andreev S.L., Ogurkova O.N., Popov S.V. Prognostic value of type 2 diabetes mellitus and visfatin level in patients after coronary artery bypass grafting. *Russian Open Medical Journal*. 2023;12(2):205. DOI: 10.15275/rusomj.2023.0205
18. Liu D., Liu L., Hu Z., Song Z., Wang Y., Chen Z. Evaluation of the oxidative stress-related genes ALOX5, ALOX5AP, GPX1, GPX3 and MPO for contribution to the risk of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese population. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2018;15(4):336–339. DOI: 10.1177/1479164118755044
19. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D988–D995. DOI: 10.1093/nar/gkab1049

Поступила 21.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Реброва Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Кужелева Елена Андреевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>

Гарганеева Алла Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Афанасьев Сергей Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Information about authors

Elvira F. Muslimova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Tatyana Yu. Rebrova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Elena A. Kuzheleva — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Myocardial Pathology of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>

Alla A. Garganeeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Sergey A. Afanasyev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>