

# Полиморфизм rs2464196 гена HNF1A и инфаркт миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа



Автор: Толмачева Анастасия Александровна 1

Научный руководитель: Ложкина Наталья Геннадьевна 1, Максимов Владимир Николаевич 1,2

1 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), г. Новосибирск

2 Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относят к основной причине смертности пациентов в мире. В России ежегодно летальность от ССЗ составляет около 50% от всех случаев смерти, более половины случаев приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ). Другой патологией, которая входит в перечень десяти основных причин смерти является сахарный диабет (СД). В 2019 году число больных с СД в мире достигло 463 млн. человек. К 2045 году, по мнению Международной диабетической ассоциации, эта цифра увеличится до 700 млн. человек. В России по данным онлайн регистра СД на август 2021 года количество пациентов с СД зарегистрировано 4,9 млн., из них 4,5 млн. приходится на СД 2 типа. Среди осложнений СД основной причиной инвалидизации и смертности пациентов, в том числе трудоспособного возраста, являются ССЗ. Перспективным направлением в рамках изучения риска развития ССЗ и СД 2 типа является полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), которые предоставляют информацию для более детального изучения генетической предрасположенности в каждой популяции. В настоящей работе представлены данные по изучению полиморфизма rs2464196 гена HNF1A (hepatocyte nuclear factor 1-alpha- ген ядерного фактора гепатоцитов 1a), который по результатам GWAS показал ассоциацию с развитием ОИМ и СД 2 типа.

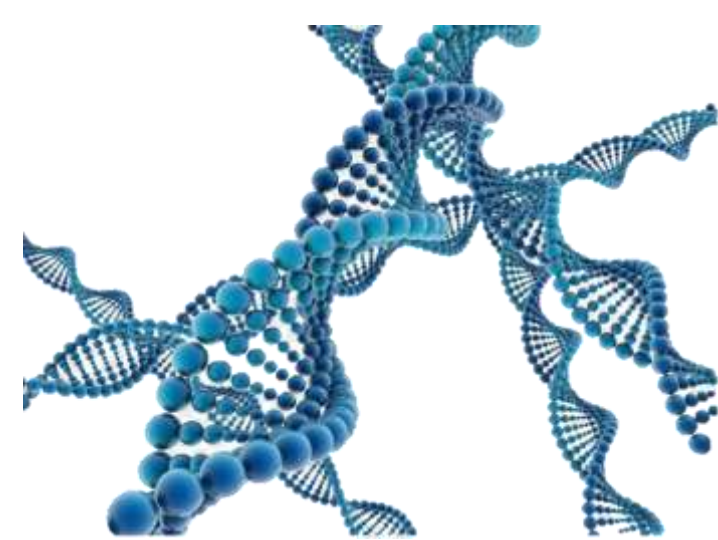
## Цель исследования

Выявить наличие ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

## Материалы и методы

В работе сформировано две группы пациентов: основная группа включает 115 больных (55 мужчин, 60 женщин) с ОИМ и СД 2 типа, группа сравнения представлена 116 пациентами (60 мужчин, 56 женщин) с ОИМ без сопутствующего СД 2 типа. Все больные были госпитализированы в период с 1 декабря 2018 г. по 31 декабря 2019 г. в Региональный сосудистый центр №1 (РСЦ №1) Городской клинической больницы (ГКБ) №1 г. Новосибирска. Средний возраст больных в основной группе 63,2±5,3 лет (мужчин 62,3±5,5, женщин 64,3±4,9 лет), в группе сравнения 63,6±5,4 лет (мужчин 62,1±4,2 лет, женщин 65,2±5,7 лет). Во время госпитализации пациентам производили забор крови для последующего проведения генотипирования молекулярно-генетических маркеров в рамках лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Все пациенты перед включением в исследование подписывали добровольное информированное согласие. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS, версии 23.0. Применялся метод хи-квадрат по Пирсону, авторский калькулятор отношения шансов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 111 от 29.11.2018).

**Ген HNF1A** (ген ядерного фактора гепатоцитов 1a), локализован на хромосоме 12 в положении 12q24.31, кодирует транскрипционный фактор гепатоцитов 1A.



**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4 "Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома".

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов

## Результаты

В настоящей работе представлены данные по анализу ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs2464196 гена ядерного фактора гепатоцитов 1A с вероятностью развития ОИМ в сочетании с СД 2 типа. Выявлено, что носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 гена HNF1A по сравнению с генотипами AG, GG ассоциировано с повышенным риском развития ОИМ в сочетании с СД 2 типа в 3,18 раза общей группе (95% ДИ 1,206 – 8,387,  $p=0,015$ ). При разделении группы по полу достоверные различия сохранились только в подгруппе женщин (ОШ= 9,706, 95% ДИ 1,188-79,325,  $p=0,011$ ). При определении значимости аллелей полиморфизма rs2464196, выявлено что наличие аллеля A в 1,5 раза увеличивает вероятность развития ОИМ в сочетании с СД 2 типа в общей группе без разделения по полу, по сравнению с группой сравнения (95% ДИ 1,032- 2,331,  $p=0,034$ ).

Таблица 1. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ОИМ у пациентов с СД 2 типа без разделения по полу

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p - значения
HNF1A	rs246419	AA	3,180	1,206 – 8,387	0,015
		AG	0,941	0,552-1,605	0,825
		GG	0,719	0,428-1,208	0,212

Таблица №2. Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2 типа у женщин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p - значения
HNF1A	rs246419	AA	9,706	1,188-9,325	0,011
		AG	0,773	0,364-1,638	0,501
		GG	0,750	0,361-1,560	0,441

Таблица №3. Ассоциации полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с ОИМ и СД 2 типа у мужчин

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p - значения
HNF1A	rs246419	AA	1,872	0,573- 6,113	0,293
		AG	1,147	0,537- 2,452	0,723
		GG	0,686	0,329-1,431	0,314

Полученные данные позволяют персонализировано подходить к оценке повышенного риска развития ОИМ в сочетании с СД 2 типа, соответственно выделить приоритетную группу больных СД 2 типа для проведения профилактики развития ОИМ. Однако, необходимо отметить, перед внедрением генетического тестирования в рутинную клиническую практику необходимо проведение более широкомасштабных исследований, что является общим правилом для данного типа работ.

## Выводы

В настоящем исследовании было проведено реплицирование данных GWAS в отношении полиморфизма rs2464196 гена HNF1A. Показано, что наличие генотипа AA полиморфизма rs2464196 увеличивает вероятность развития ОИМ в сочетании с СД 2 типа в 3,18 раз в общей группе (95% ДИ 1,206 – 8,387,  $p=0,015$ ), в 9,7 раз в группе женщин (95% ДИ 1,188-79,325,  $p=0,011$ ).