

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

© Т.С. Свеклина^{1*}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², О.А. Мирошниченко³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

³Консультативно-диагностический центр №85, городской диабетологический центр №2, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. У больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдаются независимые от уровня гликемии нарушения клеточного и плазменного гемостаза, повышенная активация тромбоцитов, сочетанная с микрососудистой ангиопатией. Изучение роли генетических маркеров нарушений гемостаза в формировании и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД2 позволит осуществить профилактику, возможно, оптимизировать лечение и улучшить прогноз.

ЦЕЛЬ. Выявить полиморфизмы генов системы гемостаза у больных СД2 и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовали частоты полиморфизмов генов факторов свертывания у пациентов с ХСНсФВ и СД2 (52 человека), ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и СД2 (49) и здоровых добровольцев (66), средний возраст 69,9±10,1 года. ДНК выделяли из венозной крови по методике фирмы производителя. Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частоты полиморфизмов *rs1799963* и *rs6025* генов факторов свертывания крови *F2* (протромбин) и *F5* (фактор V свертывания крови) во всех трех группах оказались незначительными и сопоставимыми по величине. У больных с ХСН и СД2 частоты полиморфизма *rs6046* гена фактора *F7* в гетерозиготной форме были несколько выше (в 2,6 и 1,7 раза соответственно), чем в группе контроля, но результат был статистически не значим. Группы ХСНсФВ и ХСНнФВ различаются по частотам полиморфизмов генов *F13* (*rs5985*) и фибриногена (*rs1800790*), но чаще встречаются у больных ХСНнФВ и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходя из результатов проведенного исследования следует, что группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются частотами полиморфизмов исследованных генов как между собой, так и с контрольной группой. Наибольшая частота полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в коагуляционном и клеточном звеньях гемостаза, наблюдается в группе больных СД2 и ХСНнФВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; *rs5985*; *rs1800790*

POLYMORPHISM OF COAGULATION FACTOR GENES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED EJECTION FRACTION

© Tatiana S. Svekлина^{1*}, Sergey B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubayeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Olga A. Miroshnichenko³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russia

³City Diabetology Center №2, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) have disorders of cellular and plasma hemostasis independent of the level of glycemia, increased platelet activation, combined with microvascular angiopathy. The study of the role of genetic markers of hemostasis disorders in the formation and progression of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes will allow for prevention, possibly optimize treatment and improve prognosis.

AIM. To reveal polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with preserved ejection fraction.

MATERIALS AND METHODS. The frequency of coagulation factor genetic polymorphisms was studied in patients with CHF-pEF and DM2 (52 people), CHF with reduced ejection fraction (CHF-rEF) and DM2 (49) and healthy volunteers (66), mean age 69.9±10.1 years old. DNA was isolated from venous blood according to the method of the manufacturer. Genetic polymorphisms were determined by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS. The frequencies of polymorphisms *rs1799963* and *rs6025* of the genes of blood coagulation factors *F2* (prothrombin) and *F5* (factor V of blood coagulation) in all three groups were insignificant and comparable in magnitude. In patients with CHF and DM2, the frequencies of the *rs6046* polymorphism of the factor *F7* gene in the heterozygous form

were slightly higher (by 2.6 and 1.7 times, respectively) than in the control group, but the result was not statistically significant. The CHF-pEF and CHF-rEF groups differ in the frequencies of F13 (rs5985) and fibrinogen (rs1800790) genetic polymorphisms, but are more common in patients with CHF-rEF and DM2.

CONCLUSION. Based on the results of the study, it follows that the groups of CHF-pEF and CHF-rEF differ significantly in the frequencies of polymorphisms of the studied genes, both among themselves and with the control group. The highest frequency of polymorphisms of genes, the products of which are involved in the coagulation and cellular components of hemostasis, is observed in the group of patients with DM2 and CHF-rEF.

KEYWORDS: chronic heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; rs5985; rs1800790

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — собирательный полиэтиологический синдром, формируемый многими патогенетическими механизмами. В связи с этим сам синдром неоднороден по своему клиническому течению и формам. В настоящее время ХСН принято делить на формы с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ), промежуточной и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ). Одной из важных причин возникновения и прогрессирования ХСНсФВ является сахарный диабет 2 типа (СД2). При анализе смертности в зависимости от фракции выброса (ФВ) у больных СД2 выявлено, что этот показатель был наибольшим у больных, имеющих низкую ФВ, что не умаляет влияние на продолжительность и качество жизни ХСНсФВ [1]. Так называемая диабетическая кардиомиопатия у больных с ХСНсФВ может быть не только показателем риска, но и одним из механизмов прогрессирования дисфункции левого желудочка [2].

Известно, что СД2 протекает с метаболическим синдромом, воспалением, эндотелиальным стрессом и изменением гемостаза, стимулированным процессом свертывания крови, нарушением функции тромбоцитов и снижением фибринолитической активности [3]. Точные механизмы, связывающие гипергликемию и повышенную склонность к свертыванию, до конца не изучены. В 1979 г. R.L. Jones и соавт. [4] показали, что концентрация фибриногена у пациентов в состоянии гипергликемии увеличивается и, напротив, может уменьшаться при достижении нормальных показателей глюкозы в крови. С тех пор во многих исследованиях сообщалось, что гиперкоагуляция наблюдается у пациентов с СД2 и часто предшествует появлению симптомов, связанных с повреждением сосудов [5, 6]. Кроме того, было показано, что у больных СД2 наблюдается независимая от уровня гликемии повышенная активация тромбоцитов, сочетанная с микрососудистой ангиопатией [7]. Выявленные нарушения клеточного и плазменного гемостаза у пациентов с СД, ишемической болезнью сердца (ИБС) и последующей ХСН привели к пониманию, что факторы свертывания крови могут в перспективе использоваться в качестве маркеров основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Анализ ассоциации генов с заболеваниями и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное клиническое значение в ранней диагностике, профилактике и лечении мультифакториальной патологии и ее осложнений. Изучение роли генетических маркеров нарушений гемостаза в формировании и прогрессировании ХСН у больных СД2 позволит осуществить профилактику, возможно, оптимизировать ле-

чение и улучшить прогноз. Вместе с тем работ, посвященных полиморфизмам генов системы гемостаза у больных СД2 с различными формами ХСН, недостаточно, что побудило авторов к выполнению данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов с ХСН и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данные о больных были получены на базах Городского диабетологического центра №2 и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где проводились все лабораторно-инструментальные исследования.

Время исследования. Сбор данных осуществлялся с 01.12.2021 по 11.06.2022. Анализ проводился с 01.07.2022 по 13.11.2022 на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Исследуемые популяции

Критерии включения. Включались пациенты в возрасте 45–80 лет, с СД2 и сердечной недостаточностью с разными ФВ. Продолжительность СД2 — 3 года и более.

Критерии исключения. В исследование не включались пациенты с ХСН, вызванной патологией клапанного аппарата, фибрилляцией или трепетанием предсердий, кардиомиопатиями и болезнями накопления сердца, онкологическими, инфекционными заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ сна, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, анемией, диабетической нефропатией, а также с острыми состояниями.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Больных подбирали по мере поступления или обращения в учреждения (Городской диабетологический центр №2, кафедра пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова).

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Методы

Всем пациентам для определения наличия ХСН проводились: тест 6-минутной ходьбы, определение N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа)

(NT-proBNP) с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas h 232 фирмы Roche Diagnostics и оценка ФВ с помощью эхокардиографии (Эхо-КГ, на ультразвуковом аппарате Vivid E95). У пациентов с ФВ от 50% и более оценивалось наличие диастолической дисфункции, если она отсутствовала — проводился диастолический стресс-тест (с помощью стресс-системы «Астрокард полисистем»). Диагноз СД2, гипертоническая болезнь и ожирение устанавливались на основании последних рекомендаций. У обследованных изучали полиморфизмы генов, представляющих собой однонуклеотидные замены оснований. Для получения ДНК использовалась венозная кровь. Контроль концентрации и чистоты выделенной ДНК проводили на спектрофотометре Nanodrop 2000C (Thermoscientific, США). Использовали наборы «Генетика гемостаза» компании «ДНК-технология» (Россия), в состав которых входили смеси для амплификации, ПЦР-буфер, Taq-АТ-полимераза, минеральное масло. Методом исследования являлась полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-time PCR). Амплификация проводилась в амплификаторе ДТ-прайм 5 («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ

Частоту встречаемости аллелей риска в контрольной группе сравнивали с частотой встречаемости этого показателя у лиц европейской популяции [9]. *Статистическая обработка* полученных данных осуществлена в онлайн-калькуляторах: Харди Вайнберга для двух аллелей (<https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>), точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>), отношения шансов (ОШ) (<https://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, выписка из протокола № 271 от 22.11.2021 г. Все пациенты до начала участия в исследовании подписывали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 167 пациентов, которые были распределены на 3 группы: ХСНсФВ и СД2 (52 человека), ХСНнФВ и СД2 (49 человек) — группа сравнения и пациенты без ХСН и без СД2 (относительно здоровые добровольцы) — контрольная группа (66 человек). Средний возраст больных составил $69 \pm 10,1$ года. Пациенты получали стандартную сахароснижающую, антигипертензивную, гиполипидемическую терапию. Имели сопоставимые уровни гликированного гемоглобина ($7,9 \pm 2,3\%$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($2,31 \pm 1,2$ ммоль/л).

Полученные результаты исследования частот выявляемых полиморфизмов генов показаны в таблицах 1 и 2. Частоты полиморфизмов *rs1799963* и *rs6025* генов факторов свертывания крови *F2* (протромбин) и *F5* (фактор V свертывания крови) во всех трех группах оказались не-

значительными и сопоставимыми по величине (табл. 1). У больных с ХСН и СД2 частоты полиморфизма *rs6046* гена фактора *F7* в гетерозиготной форме были несколько выше (в 2,6 и 1,7 раза соответственно), чем в группе контроля. Результат статистически не значим, тем не менее ОШ контрольной группы к группе ХСНсФВ составляет 3,0, а к группе ХСНнФВ — 1,83.

Частоты полиморфизма *rs5985* гена фактора свертывания крови *F13* (фибринстабилизирующий фактор) оказались высокими во всех трех группах. В контрольной группе он встречался только в гетерозиготном варианте. У больных с ХСН и СД2 он обнаружен как в гетеро-, так и гомозиготном вариантах. У пациентов с ХСНнФВ частота полиморфизма *rs5985*, вариантов *GT* и *TT* оказалась максимальной. Статистически значимых различий частот между контрольной группой и группой ХСНсФВ нет, но обе эти группы значимо отличаются от группы ХСНнФВ (критерии $\chi^2 = 5,613$ и $9,764$ соответственно).

Частота полиморфизма *rs1800790* гена фибриногена оказалась в 3,0 раза выше в группе пациентов с ХСНнФВ, по сравнению с контрольной группой и группой с ХСНсФВ, причем преобладал гетерозиготный вариант. Кроме того, в этой группе встречался и генотип *AA*, тогда как в контрольной и группе с ХСНсФВ он не обнаружен. Различия статистически значимы со значительной величиной ОШ (критерии $\chi^2 = 14,373$ и $15,337$ соответственно).

Таким образом, полиморфизмы генов *F13* (*rs5985*) и фибриногена (*rs1800790*) чаще встречаются у больных с ХСНнФВ и СД2 по сравнению с ХСНсФВ и группой контроля.

Частота полиморфизма гена *ITGA2* (*rs1126643*) семейства молекул адгезии к клеточной поверхности в контрольной группе и группе ХСНсФВ была высокой. Сумма гетеро- и гомозигот значительно превышала 60% (табл. 2). Но в группе ХСНнФВ она была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. Полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* не обнаружен у пациентов группы ХСНсФВ. В группе ХСНнФВ его частота была в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе. В обеих группах полиморфизм *rs5918* встречался и в гетеро-, и в гомозиготном варианте. Отношение шансов между контрольной группой и группой ХСНнФВ составило 3,4. Между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ — 25,743 (критерии $\chi^2 = 4,633$ и $18,668$ соответственно).

По сравнению с контрольной группой у пациентов групп ХСНсФВ и ХСНнФВ наблюдалась высокая частота полиморфизма *rs1799889* гена ингибитора активатора плазминогена — в 1,8 и 2,1 раза с ОШ 4,614 ($\chi^2 = 11,808$) и 15,818 ($\chi^2 = 41,147$) соответственно. Между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ статистически значимых различий нет. Таким образом, частоты полиморфизмов генов *ITGA2* (*rs1126643*), *ITGB3* (*rs5918*) и *PAI-1* (*rs1799889*) группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются. Если частота полиморфизма *rs1126643* в группе ХСНнФВ меньше, чем в контрольной группе, то полиморфизмы *rs5918* и *rs1799889* в этой же группе встречаются чаще, чем в контрольной группе и в группе ХСНсФВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных СД2 с ХСНнФВ наблюдается высокая частота полиморфизмов генов, продуктами которых являются фибринстабилизирующий фактор (*F13*)

Таблица 1. Результаты исследования частот полиморфизмов генов факторов коагуляционного звена гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:			S	ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска		
<i>F2: 20210 G>A rs1799963</i>	Контрольная группа, n=49	93,9	0,0	6,12	6,12	1,57* (0,35–6,92) 0,855
	ХСНсФВ, n=54	90,7	3,7	5,56	9,26	1,63** (0,37–7,23) 0,779
	ХСНнФВ, n=52	90,4	3,85	5,77	9,62	0,96*** (0,26–3,53) 0,788
<i>F5: 1691 G>A rs6025</i>	Контрольная группа, n=50	96,0	4,0	0,0	4,00	0,923* (0,13–6,81) 0,666
	ХСНсФВ, n=54	96,3	3,7	0,0	3,70	2,000** (0,65–11,4) 0,711
	ХСНнФВ, n=52	92,3	7,69	0,0	7,69	2,167*** (0,38–12,4) 0,640
<i>F7: 10976 G>A rs6046</i>	Контрольная группа, n=51	92,2	7,84	0,0	7,84	3,01* (0,89–10,15) 0,121
	ХСНсФВ, n=54	79,6	20,4	0,0	20,4	1,83** (0,50–6,67) 0,546
	ХСНнФВ, n=52	86,5	13,5	0,0	13,5	0,61*** (0,22–1,71) 0,492
<i>F13: _G>T rs5985</i>	Контрольная группа, n=48	56,3	43,8	0,0	43,8	0,76* (0,34–1,67) 0,756
	ХСНсФВ, n=54	63,0	29,6	7,41	37,0	2,89** (1,27–6,57) 0,018
	ХСНнФВ, n=52	30,8	44,3	25,0	69,2	3,83*** (1,71–8,58) 0,002
<i>FGB: -455 G>A rs1800790</i>	Контрольная группа, n=50	84,0	16,0	0,0	16,0	0,96* (0,33–2,78) 0,852
	ХСНсФВ, n=52	84,6	15,4	0,0	15,4	6,13** (2,41–15,6) 0,000
	ХСНнФВ, n=52	46,2	48,1	5,77	53,9	7,71*** (1,86–11,95) 0,000

Примечание, здесь и далее: ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Различия частот встречаемости полиморфизма:

* контрольная группа по отношению к группе ХСНсФВ;

** контрольная группа по отношению к группе ХСНнФВ;

*** группа ХСНсФВ по отношению к группе ХСНнФВ.

S — сумма гетеро- и гомозигот; ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

Таблица 2. Результаты исследования частот полиморфизмов генов семейства молекул адгезии к клеточной поверхности и плазминогена у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:			S	ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска		
ITGA2: 807 C>T <i>rs1126643</i>	Контрольная группа, n=51	31,4	50,98	17,7	68,6	1,14* (0,49–2,67) 0,779
	ХСНсФВ, n=50	36,0	30,0	34,0	64,0	0,36** (0,16–0,81) 0,022
	ХСНнФВ, n=52	55,8	28,9	15,4	44,2	0,41*** (0,2–0,99) 0,072
ITGB3: 1565 T>C <i>rs5918</i>	Контрольная группа, n=48	87,5	12,5	0,0	12,5	0,13* (0,02–1,14) 0,025
	ХСНсФВ, n=54	100,0	0,00	0,0	0,0	3,4** (1,21–9,55) 0,031
	ХСНнФВ, n=52	67,3	32,7	0,0	32,7	25,7*** (3,28–202,3) 0,000
PAI-1: -675 5G>4G <i>rs1799889</i>	Контрольная группа, n=51	56,9	37,3	5,9	43,1	4,61* (1,98–10,8) 0,000
	ХСНсФВ, n=54	22,2	48,2	29,6	77,8	15,8 (4,96–50,5) 0,000**
	ХСНнФВ, n=52	7,69	36,5	55,8	92,3	0,28*** (0,09–0,86) 0,070

Примечание, здесь и далее: ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Различия частот встречаемости полиморфизма:

* контрольная группа по отношению к группе ХСНсФВ;

** контрольная группа по отношению к группе ХСНнФВ;

*** группа ХСН-сФВ по отношению к группе ХСНнФВ.

ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; S — сумма гетеро- и гомозигот; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

и фибриноген. С точки зрения реализации механизма развития ИБС, и в частности инфаркта миокарда, полиморфизм *F13:G>T (Val35Leu)* оказывает защитный эффект. Это было показано в работе М. Shafeu и соавт. на основании 12 исследований, охвативших 8743 пациентов, 3663 из которых был поставлен диагноз «острый инфаркт миокарда» (протективный эффект: для варианта Leu/Val ОШ=0,79; 95% ДИ 0,68–0,93; для Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,79; 95% ДИ 0,66–0,93) [10]. Похожие данные были продемонстрированы в охватившем 5346 человек метаанализе, в котором изучался риск развития ИБС. После статистической обработки данных протективный эффект полиморфизма *rs5985* был выявлен: для Leu/Val ОШ=0,82; 95% ДИ 0,73–0,94; для Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,81; 95% ДИ 0,70–0,92 [11]. По данным метаанализа 12 исследований (3165 человек), показано протективное действие полиморфизма *rs5985* в отношении венозной тромбоэмболии:

для варианта Leu/Leu ОШ=0,63; 95% ДИ 0,46–0,86; для Leu/Val ОШ=0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; для варианта Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,85; 95% ДИ 0,77–0,95. Все варианты рассматривались относительно Val/Val [12]. Из данных литературы следует, что больные с ХСНнФВ благодаря наличию полиморфизма *rs5985* находятся в состоянии более выгодного генетического статуса, чем пациенты с ХСНсФВ и СД2.

Полиморфизмы *rs1800790* связаны с повышенными концентрациями фибриногена в крови и риском развития ХСН, что следует из ряда публикаций. При изучении взаимосвязи у женщин (25 565 европейек, 476 афроамериканок, 277 испаноязычных и 370 азиаток) полиморфизмов генов фибриногена (*-455G>A, rs1800790*) с концентрациями воспалительных биомаркеров и расовой (этнической) принадлежностью минорные аллели *-455G>A* среди белых, испаноязычных и азиатских женщин встречались с частотой 17,2–21,9% — результат,

сопоставимый с нашими данными в группах контроля и ХСНсФВ, тогда как в группе ХСНнФВ частота полиморфизма *rs1800790* значительно выше. У афроамериканок частота этого полиморфизма была значительно ниже — 6,6% ($P < 0,001$). Минорный аллель был связан с повышенным уровнем фибриногена только у европейцев и азиатов [13]. У больных СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями генотип β -фибриногена *455 G>A* встречался в 38,9% случаев, а генотип *PAI-1 5G>4G* — в 58,9% [14].

В отличие от *F13* полиморфизм *PAI-1 4G/5G* связан с риском нефатального инфаркта миокарда у женщин по данным Стокгольмской программы кардиологической эпидемиологии. Аллель *4G* не был обнаружен у лиц мужского пола [15]. Частоты генотипов *PAI-1 4G/4G*, *4G/5G* и *5G/5G* составили 16,9, 51,7 и 31,4% соответственно против 24,8, 57,6 и 17,6% в контроле соответственно. Предполагают, что *PAI-1 4G/5G* может быть вероятным фактором риска развития СД2 у жителей Ирана. При этом более высокий риск развития СД2 имеют лица с аллелем *5G* по сравнению с лицами с аллелем *4G* [16]. В нашем исследовании вариант *5G/5G* встречался значительно чаще.

Полиморфизмы генов *ITGA* молекул адгезии к клеточной поверхности приводят к увеличению числа альфа-субъединиц интегрин на поверхности тромбоцита. При этом будет наблюдаться «резистентность к аспирину», или он потребует в большей дозе до достижения терапевтического эффекта. Частота гомозиготы *C/C* в популяции 38,44%, без особенностей. Наличие гетерозиготы *C/T* (частота 47,12%) или гомозиготы *T/T* (частота 14,44%) приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов, что повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболических осложнений.

Полиморфизм *ITGA2: 807 C>T (rs1126643)* обнаружен у 43,5% гетеро- и 16,0% гомозигот в популяции из 943 пациентов с ИБС, СД2, гипертонией и гиперлипидемией. Авторы предполагают, что этот полиморфизм связан с высоким сердечно-сосудистым риском [17]. Других публикаций, где исследовалась бы связь *rs1126643* с СД2 и ХСН, нами в свободном доступе не обнаружено.

Полиморфизм *rs5918 (PIA1 / A2)* в гене *ITGB3* может способствовать развитию ИБС у разных популяций, включая иранскую [18]. Наличие данного полиморфизма также ассоциируется с увеличением осложнений СД2 [19].

Исходя из результатов проведенного исследования следует, что группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются частотами полиморфизмов исследованных генов как между собой, так и с контрольной группой. Наибольшая частота полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в коагуляционном и клеточном звеньях гемостаза, наблюдается в группе больных СД2 и ХСНнФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Группы пациентов с СД2 и ХСНсФВ или ХСНнФВ статистически значимо различаются по частотам полиморфизмов генов:

- *F13 (rs5985)* и фибриногена (*rs1800790*) — чаще встречаются у больных с ХСНнФВ и СД2, чем в контрольной группе и у больных с ХСНсФВ;
- *ITGA2 (rs1126643)* — реже встречается в группе ХСНнФВ, чем в контрольной группе;
- *ITGB3 (rs5918)* и *PAI-1 (rs1799889)* *rs5918* — встречаются чаще, чем в контрольной и в группе ХСНсФВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Свеклина Т.С. — отбор пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Шустов С.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Колюбаева С.Н. — внесение в рукопись важных правок; Кучмин А.Н. — внесение в рукопись важных правок; Козлов В.А. — обработка и анализ материалов, написание текста; Мирошниченко О.А. — вклад в получение данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-1385. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh153>
2. Kindermann M, Bohm M. Sweet hearts die earlier – lessons from CHARM. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1342-1343. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh203>
3. Kubisz P, Stančiaková L, Staško J, et al. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes*. 2015;6(3):423-431. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6i3.423>
4. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1979;63(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109326>
5. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role or hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993;36(11):1119-1125. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00401055>
6. Skibowska A, Raszeja-Specht A, Szutowicz A. Platelet function and acetyl-coenzyme a metabolism in type 1 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1136-1143. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.176>
7. Kajita K, Ishizuka T, Miura A, et al. Increased platelet aggregation in diabetic patients with microangiopathy despite good glycemic control. *Platelets*. 2001;12(6):343-351. doi: <https://doi.org/10.1080/09537100120078386>
8. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4>
9. Ašić A, Salazar R, Storm N, et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2019;60(3):212-220. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.212>
10. Shafey M, Anderson J, Scarvelis D, et al. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2007;97(04):635-641. doi: <https://doi.org/10.1160/TH06-09-0517>

11. Vokó Z, Bereczky Z, Katona É, et al. Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2007;97(03):458-463. doi: <https://doi.org/10.1160/TH06-11-0676>
12. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, et al. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(2):101-109. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj179>
13. Albert MA, Pare G, Morris A, et al. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule-1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule-1 among various race/ethnic groups: data from the Women's Genome Health Study. *Am Heart J.* 2009;157(4):777-783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.012>
14. Mihaleva I, Mincheva M, Hristova-Savova M, et al. Screening for Genetic Variants Suggests β -fibrinogen -455 G/A Genotype as a Contributor to Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. 2020; PREPRINT (Version 1) available at Research Square. [Digital]. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-51215/v1>
15. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, et al. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2003;89(06):1064-1071. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613409>
16. Miri S, Sheikhha MH, Dastgheib SA, et al. Association of ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1191-1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00839-7>
17. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, et al. GPlA Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4(2):1191-1197. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>
18. Khatami M, Heidari MM. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis.* 2016;1(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.59587>
19. Nikolajević-Starčević J, Petrović MG, Petrović D. A1/A2 polymorphism of the glycoprotein IIIa gene and diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011;39(7):665-672. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02520.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Свеклина Татьяна Сергеевна**, к.м.н., доцент [Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 191124, Суворовский проспект, д. 63а [address: 63a Suvorovsky avenue, 191124 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>; Scopus Author ID: 37001299900; eLibrary SPIN: 3561-6503; e-mail: Sveklinats@mail.ru

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs5555@mail.ru

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н., с.н.с. [Svetlana N. Kolyubaeva, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; e-mail: ksnwma@mail.ru

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>; eLibrary SPIN: 7787-1364; e-mail: kuchmin.63@mail.ru

Козлов Вадим Авенирович, д.б.н. [Vadim A. Kozlov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>;

Scopus Author ID: 56712299500; eLibrary SPIN: 1915-5416; e-mail: pooh12@yandex.ru

Мирошниченко Ольга Анатольевна, к.м.н. [Olga A. Miroshnichenko, MD, PhD]; e-mail: dc85@zdrav.spb.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Мирошниченко О.А. Полиморфизмы генов факторов свертывания у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 304-310. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13006>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubayeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Miroshnichenko OA. Polymorphism of coagulation factor genes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with retained ejection fraction. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(4):304-310. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13006>