



Генетический статус пациентов с инфарктом миокарда по результатам KASP-анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств

В. Н. Кипень¹, О. В. Зотова², О. И. Добыш¹, А. А. Буракова¹, Т. С. Королёва²,
А. Э. Бейманов², Е. В. Ковш², В. И. Стельмашок², В. А. Лемеш¹

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести молекулярно-генетические исследования пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) по полиморфизмам генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств, и оценить их связь с клинико-лабораторными показателями.

Материалы и методы. Материалом для молекулярно-генетических исследований являлась венозная кровь пациентов с острым ИМ, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной артерии. В данную выборку вошло 69 пациентов, из них лица мужского пола — 58 (84,1 %) человек, женского — 11 (15,9 %) человек.

Для генотипирования была использована технология, основанная на конкурентной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализ проводился по 26 полиморфизмам генов *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*, *MED12L*, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* и *WFDC1*. Был выполнен весь перечень необходимых клинико-лабораторных исследований согласно протоколам обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel и SPSS v.20.0. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (РНПЦ «Кардиология») и биоэтическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси.

Результаты. При наличии минорной аллели G по полиморфизму rs35835168 уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был ниже, чем при наличии генотипа CC — 33,29 ед/л и 55,45 ед/л соответственно ($p = 0,023$); при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs12598219 коэффициент атерогенности (КА) был выше, чем при наличии генотипа AA — 4,66 и 3,79 соответственно ($p = 0,032$); при наличии генотипа GG по полиморфизму rs12598219 показатель протромбиновое время (ПВ) был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 19,50 и 12,30 соответственно ($p = 0,002$); при наличии генотипа TT по полиморфизму rs7584466 показатель ПВ был выше, чем при наличии минорной аллели — 12,98 и 11,87 соответственно ($p = 0,026$); при наличии генотипа AA по полиморфизму rs303500 показатель тромбиновое время (ТВ) был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 17,99 и 15,30 соответственно ($p = 0,039$); при наличии генотипа AA по полиморфизму rs7714373 показатель ТВ был выше, чем при наличии генотипов AG/GG — 24,75 и 16,38 соответственно ($p = 0,018$); для полиморфизмов rs1799853, rs7584466, rs7714373 и rs139496757 имелась ассоциация с уровнем фибриногена; при наличии минорной аллели A по rs7714373 значение ASPI составило 15,82, при наличии генотипа GG — 29,66 ($p = 0,003$); при наличии генотипа CC значение ASPI составило 62,00, что значительно превышает значение ASPI при наличии генотипа СТ/ТТ — 24,92 ($p = 0,012$).

Заключение. Таким образом, нами выявлены ассоциации между клинико-лабораторными показателями пациентов с ИМ и рядом полиморфизмов rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs1799853, rs303500, rs35835168, rs55670713, rs71546150, rs7584466 и rs7714373.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромбоз, антитромботические лекарства, генотипирование, конкурентная аллель-специфическая ПЦР

Вклад авторов. Кипень В.Н.: разработка дизайна исследования, обзор литературы, молекулярно-генетические исследования, обработка и анализ данных, обсуждение и выводы, статистическая обработка и анализ данных, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Зотова О.В.: разработка дизайна исследования, клинико-лабораторные исследования, обсуждение и выводы; Добыш О.И., Буракова А.А.: молекулярно-генетические исследования; Королёва Т.С.: клинико-лабораторные исследования; Бейманов А.Э., Ковш Е.В.: обзор литературы, библиография, обсуждение и выводы; Стельмашок В.И., Лемеш В.А.: разработка дизайна исследования, обсуждение и выводы, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа была выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить ДНК-технологии для персонализированного применения антитромботических лекарств при ишемической болезни сердца», подпрограмма 1 «Инновационные биотехнологии» ГП «Наукоёмкие технологии и техника» на 2021–2025 гг., рег. № 20230201.

Для цитирования: Кипень ВН, Зотова ОВ, Добыш ОИ, Буракова АА, Королёва ТС, Бейманов АЭ, Ковш ЕВ, Стельмашок ВИ, Лемеш ВА. Генетический статус пациентов с инфарктом миокарда по результатам KASP-анализа полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(4):78–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-09>

Genetic status of patients with myocardial infarction based on the results of KASP-analysis of gene polymorphisms associated with the metabolism of antithrombotic drugs

Viachaslau N. Kipen¹, Olga V. Zotova², Olga I. Dobysh¹, Aryna A. Burakova¹, Tatyana S. Koroleva², Alexander E. Beimanov², Elena V. Kovsh², Valeriy I. Stelmashok², Valentina A. Lemesh¹

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To conduct molecular genetic studies of patients with myocardial infarction (MI) for polymorphisms of genes associated with the metabolism of antithrombotic drugs, and to evaluate their relationship with clinical and laboratory parameters.

Materials and methods. The material for molecular genetic studies was venous blood of patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting of the infarct-related artery. This data sample included 69 patients, of which 58 (84.1%) were male and 11 (15.9%) were female.

The technology based on competitive allele-specific polymerase chain reaction (PCR) was used for genotyping. The analysis was performed for 26 polymorphisms of the genes *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*, *MED12L*, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* and *WFDC1*. The entire list of necessary clinical and laboratory tests was performed according to the protocols for examination and treatment of cardiovascular diseases of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS v.20.0. The study design was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Center “Cardiology” and the Bioethics Committee of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Results. In the presence of the minor allele G for the rs35835168 polymorphism, the level of alanine aminotransferase (ALT) was lower than in the presence of the CC genotype - 33.29 U / L and 55.45 U / L, respectively ($p=0.023$); in the presence of the minor allele G for the rs12598219 polymorphism, the atherogenic coefficient (AC) was higher than in the presence of the AA genotype - 4.66 and 3.79, respectively ($p=0.032$); in the presence of the GG genotype for the rs12598219 polymorphism, the prothrombin time (PT) was higher than in the presence of the alternative genotype - 19.50 and 12.30, respectively ($p=0.002$); in the presence of the TT genotype for the rs7584466 polymorphism, the PT indicator was higher than in the presence of the minor allele - 12.98 and 11.87, respectively ($p=0.026$); in the presence of the AA genotype for the rs303500 polymorphism, the thrombin time (TT) indicator was higher than in the presence of the alternative genotype - 17.99 and 15.30, respectively ($p=0.039$); in the presence of the AA genotype for the rs7714373 polymorphism, the TT indicator was higher than in the presence of the AG / GG genotypes - 24.75 and 16.38, respectively ($p=0.018$); For polymorphisms rs1799853, rs7584466, rs7714373 and rs139496757 there was an association with the fibrinogen level; in the presence of the minor allele A for rs7714373, the ASPI value was 15.82, in the presence of the GG genotype - 29.66 ($p=0.003$); in the presence of the CC genotype, the ASPI value was 62.00, which significantly exceeds the ASPI value in the presence of the CT/TT genotype - 24.92 ($p=0.012$).

Conclusion. Therefore, we identified associations between clinical and laboratory parameters of patients with MI and a number of polymorphisms rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs1799853, rs303500, rs35835168, rs55670713, rs71546150, rs7584466 and rs7714373.

Keywords: myocardial infarction, thrombosis, antithrombotic drugs, genotyping, competitive allele-specific PCR

Author contributions. Kipen V.N.: study design development, literature review, molecular genetic studies, data processing and analysis, discussion and conclusions, statistical processing and analysis of data, writing the article, approval of the final version of the article; Zotova O.V.: study design development, clinical and laboratory studies, discussion

and conclusions; Dobysh O.I., Burakova A.A.: molecular genetic studies; Koroleva T.S.: clinical and laboratory studies; Beimanov A.E., Kovsh E.V.: literature review, bibliography, discussion and conclusions; Stelmashok V.I., Lemesh V.A.: study design development, discussion and conclusions, approval of the final version of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study was performed within Research work “Develop and implement DNA technology for the personalized use of antithrombotic drugs in ischemic heart disease”, subprogram 1 “Innovative biotechnologies” of the State Programme “Knowledge intensive technologies and equipment” for 2021–2025, Reg. No.20230201.

For citation: Kipen VN, Zotova OV, Dobysh OI, Burakova AA, Koroleva TS, Beimanov AE, Kovsh EV, Stelmashok VI, Lemesh VA. Genetic status of patients with myocardial infarction based on the results of KASP-analysis of gene polymorphisms associated with the metabolism of antithrombotic drugs. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):78–90. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-09>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире, унося около 18 млн жизней в год [1]. Среди ССЗ лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Одним из проявлений ИБС является острый коронарный синдром, для которого характерны нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST или с подъемом сегмента ST, это относится и к пациентам, получавшим лекарственную терапию и подвергнутым чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию.

Помимо эндоваскулярного вмешательства, важную роль в лечении и профилактике ИБС играет применение антагонистов рецепторов аденозиндифосфата (ADP) тромбоцитов P2Y₁₂ в дополнение к аспирину — двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) для снижения риска развития тромбозов. ДАТ показана также пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты после перенесенного ИМ [2].

В настоящее время в клинической практике применяют три пероральных антагониста рецепторов P2Y₁₂ — пролекарства клопидогрел (clopidogrel), прасугрел (prasugrel) и тикагрелор (ticagrelor). Прасугрел и тикагрелор связаны с более надежными фармакологическими эффектами по сравнению с клопидогрелом, что приводит к большему снижению атеротромботических явлений у пациентов с ИБС. Клопидогрел является наиболее широко используемым ввиду того, что его применение более экономически оправдано и доступно в большинстве стран мира [3, 4].

Однако у 20–30 % пациентов с ИБС наблюдается неадекватный ответ на клопидогрел. Ранее эти события были известны как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, а в настоящее время их называют остаточной реактивностью тромбоцитов.

Кроме того, многочисленные исследования, доказавшие эффективность ДАТ в отношении тромбозов, в то же время констатировали важную проблему — повышение частоты развития кровотечений [2]. Наблюдаемая вариабельность ингибирования тромбоцитов у пациентов, получавших стандартную дозу клопидогрела, связана со многими клиническими факторами. Однако значительная доза вариации может быть объяснена генотипическими особенностями пациентов, т. е. аллельными вариантами генов, задействованных в биохимических путях превращения пролекарства в активный метаболит.

Результаты научных исследований свидетельствуют о сложной и нелинейной природе взаимосвязи между аллельной изменчивостью генов, реактивностью тромбоцитов, концентрацией активного метаболита в плазме и исходом при ИБС в контексте фармакогеномики. Таким образом, мультимаркерные модели для прогнозирования клинического ответа на антитромботическую терапию должны учитывать одновременное влияние нескольких полиморфных вариантов генов. Целенаправленный подбор антиагрегантов и их дозы для эффективной антитромботической терапии и исключения кровотечений персонально для каждого конкретного пациента с ИМ в связи с его генотипическими особенностями и может иметь решающее значение для клинического исхода ЧКВ со стентированием [5].

Современные генетические исследования, включая поиск полногеномных ассоциаций GWAS (Genome-wide association studies), позволили определить значимые функциональные аллельные варианты в генах, которые ассоциированы с метаболизмом лекарств, предотвращающих активацию и агрегацию тромбоцитов — *ABCB1*, *CDC42BPA*, *CER1*, *CES1*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *LOC105376637*, *LOC124900191*, *MICAL2*, *NCOA2*, *PON1*, *PPM1K*, *TRD-AS1*, *WFDC1*, *ZFH3-AS1* и др. [6–15]. Функциональная роль этих генетических вариантов заключается в регуляции транскрипции генов, трансляции белка и др.

Таким образом, изучение распространенности ряда патогенетически значимых аллелей генов среди пациентов с ИМ может использоваться для оценки вероятности развития осложнений при антиагрегантной терапии.

Цель исследования

Провести молекулярно-генетические исследования пациентов с ИМ по широкому перечню полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом антитромботических лекарств, и оценить их связь с клинико-лабораторными показателями.

Материалы и методы

Биологический материал. Материалом для молекулярно-генетических исследований являлась венозная кровь пациентов с острым инфарктом миокарда, которым было выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. В данную выборку вошло 69 пациентов, из них лица мужского пола — 58 (84,1 %) человек, женского — 11 (15,9 %) человек. Медиана возраста пациентов — 55 лет (25 % и 75 % — 49 и 64 года). Венозная кровь отбиралась в пробирки с цитратом натрия 3,8% Citrate (9NC 0,129M) IMPROVE. Для выделения ДНК из лейкоцитов отбирали аликвоту в 100 мкл, остаток хранили при -20°C .

Всем пациентам биохимический анализ крови был выполнен при поступлении в стационар, агрегатограмма — на следующий день после ЧКВ. Началом ДАТ у всех пациентов считалось использование нагрузочных доз ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела перед выполнением ЧКВ. Антикоагулянтную терапию получали только пациенты с нарушением ритма (фибрилляция предсердий).

Выделение ДНК и молекулярно-генетический анализ. ДНК из образцов крови выделялась при помощи наборов «Арт ДНК MiniSpin Эксперт» (ООО «АртБиоТех», Беларусь) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК и степень ее очистки определяли с использованием спектрофотометра Implen Nano Photometer N50 (Implen, Германия). Для оценки нативности ДНК дополнительно проводили электрофоретическое разделение препаратов ДНК в 1,0 % агарозном геле (1X АТЕ-буфер, 100V, 60 мин). Далее концентрация ДНК для всех образцов была стандартизирована до 20 нг/мкл. Перечень однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) для молекулярно-генетического анализа ДНК пациентов – rs1045642, rs11035623, rs112858730, rs115346894, rs11604904, rs12248560, rs12598219, rs139496757, rs151062494, rs1799853, rs185315165, rs28399513, rs303500, rs35835168, rs4244285,

rs4738080, rs4782918, rs55670713, rs662, rs6809699, rs6901676, rs71546150, rs71647871, rs72661666, rs7584466 и rs7714373.

KASP-генотипирование. Для генотипирования была использована технология, основанная на конкурентной аллель-специфической ПЦР (KASP, kompetitive allele specific PCR, LGC Biosearch Technologies). Генотипирование проводилось с использованием KASP Assay mix (KASP by Design, KBD) и KASP Master mix согласно рекомендациям LGC Biosearch Technologies. Дизайн протокола (подбор праймеров) выполняется компанией LGC Biosearch Technologies при помощи программного обеспечения Kraken™ и валидируется методом *in silico*. Для KASP использовали термоциклер QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

Протоколы проведения KASP-генотипирования разработаны и утверждены на Ученом совете Института генетики и цитологии НАН Беларуси. В качестве примера результаты аллельной дискриминации (в виде 2D-plot) для rs11604904 (MICAL2) приведены на рисунке 1.

Клинико-лабораторные исследования. Пациентам с острым инфарктом миокарда проводился отбор крови из кубитальной вены, выполнялся весь перечень необходимых клинико-лабораторных исследований согласно протоколам обследования и лечения пациентов с ССЗ Министерства здравоохранения Республики Беларусь (2017). Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect C4000 (ABBOTT, США), уровень тропонина — на экспресс-анализаторе Mitsubishi Kagaku Iatron (Япония).

На экспресс-анализаторе Multiplate (Roche Diagnostics GmbH, Германия) определяли ASPI-тест (чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, АСК) и ADP-тест (чувствительность к клопидогрелу). ASPI-тест выполнен для 40 пациентов с ИМ, ADP-тест — для 44 пациентов с ИМ.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и SPSS v.20.0 (IBM, США). Количественные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($\bar{x} \pm SD$). Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность (тест Левена, Levene test) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова) использовали метод дисперсионного анализа — ANOVA (ANalysis Of VAriance). При отсутствии гомоскедастичности или при отклонении распределения от нормального использовали непараметрический аналог ANOVA — Kruskal – Wallis ANOVA. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квadrat, при вычислении которого прибегали к построению таблиц сопряженности.

Дизайн исследования одобрен этическим комитетом РНПЦ «Кардиология» и биоэтическим комитетом Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

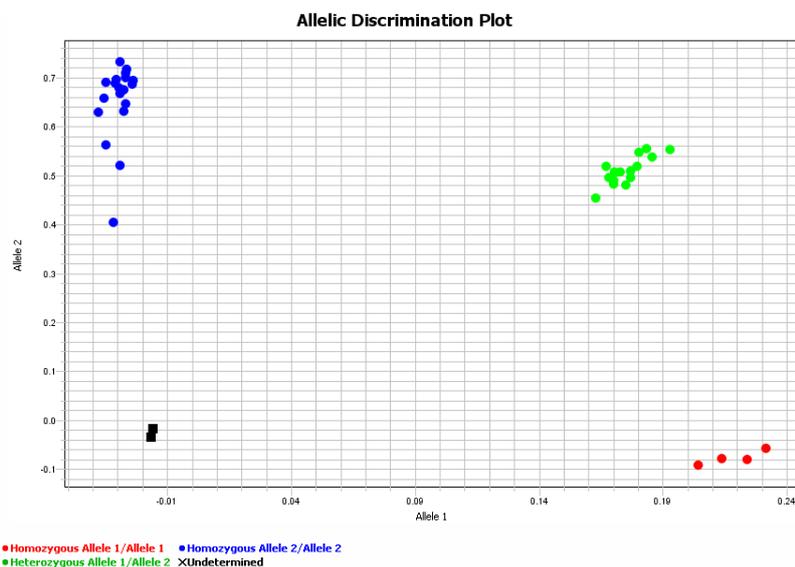


Рисунок 1. 2D-график аллельной дискриминации для rs11604904
Figure 1. 2D allelic discrimination graph for rs11604904

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярно-генетического тестирования выборки пациентов с острым ИМ, которым было выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, по полиморфизмам генов *CDC42BPA*, *RPS20P10*, *P2RY12*,

MED12L, *PPM1K*, *LOC124900191*, *PACRG-AS1*, *LINC02854*, *SOCS5P1*, *ABCB1*, *PON1*, *NCOA2*, *CER1*, *LIPM*, *CYP2C18*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CRTAC1*, *R3HCC1L*, *MICAL2*, *LOC105376637*, *CES1*, *ZFH3-AS1* и *WFDC1* представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота распространенности аллелей по исследуемым полиморфизмам среди пациентов с ИМ

Table 1. Frequencies of allele prevalence for the studied polymorphisms in patients with MI (myocardial infarction)

Полиморфизм	Ген	Аллель А	Аллель В	А, %	В, %
rs1045642	<i>ABCB1</i>	A	G	59,42	40,58
rs11035623	<i>LOC105376637</i>	G	T	5,07	94,93
rs112858730	<i>SOCS5P1</i> , <i>LINC00972</i>	T	A	100,00	—
rs115346894	<i>CDC42BPA</i>	A	G	—	100,00
rs11604904	<i>MICAL2</i>	A	G	13,04	86,96
rs12248560	<i>CYP2C19</i>	C	T	76,81	23,19
rs12598219	<i>ZFH3-AS1</i>	A	G	86,23	13,77
rs139496757	<i>CDC42BPA</i>	A	G	97,83	2,17
rs151062494	<i>SOCS5P1</i> , <i>LINC00972</i>	C	T	100,00	—
rs1799853	<i>CYP2C9</i>	C	T	89,13	10,87
rs185315165	<i>CRTAC1</i> , <i>R3HCC1L</i>	A	C	100,00	—

Окончание таблицы 1

End of Table 1

Полиморфизм	Ген	Аллель А	Аллель В	А, %	В, %
rs28399513	CYP2C19	А	Т	9,42	90,58
rs303500	LIPM, RCBTB2P1	А	С	75,36	24,64
rs35835168	CYP2C18	С	G	87,68	12,32
rs4244285	CYP2C19	А	G	9,42	90,58
rs4738080	NCOA2	А	G	6,52	93,48
rs4782918	WFDC1	А	G	51,45	48,55
rs55670713	CER1	С	Т	11,59	88,41
rs662	PON1	С	Т	28,26	71,74
rs6809699	P2RY12, MED12L	А	С	11,59	88,41
rs6901676	PACRG-AS1, CAHM	С	Т	19,57	80,43
rs71546150	LINC02854, LINC01445	А	Т	2,17	97,83
rs71647871	CES1	С	Т	99,28	0,72
rs72661666	PPM1K	С	Т	98,55	1,45
rs7584466	RPS20P10, DYSF	С	Т	21,19	78,81
rs7714373	LOC124900191	А	G	13,04	86,96

Далее был проведен ассоциативный анализ между результатами молекулярно-генетического исследования и переменными: тропонин (нг/мл), аспаратаминотрансфераза — АСТ (ед/л), аланинаминотрансфераза — АЛТ (ед/л), креатинфосфокиназа — КФК (ед/л), лактатдегидрогеназа — ЛДГ (ед/л), коэффициент атерогенности — КА, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ (с), протромбиновое время — ПВ (с),

международное нормализованное отношение — МНО, тромбиновое время — ТВ (с), фибриноген (г/л), ASPI-тест (чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, АСК) и ADP-тест (чувствительность к клопидогрелу). Результаты ассоциативного анализа с биохимическими показателями приведены в таблице 2, с показателями коагулограммы — в таблице 3, с показателями агрегатограммы — в таблице 4.

Таблица 2. Результаты ассоциативного анализа с биохимическими показателями

Table 2. Results of association analysis with biochemical parameters

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs35835168, АЛТ (ед/л)					
CC	51	55,45	42,05	0,023*	0,028
CG	17	33,29	18,97		
GG	—	—	—		
CC	51	55,45	42,05	0,023*	0,028
CG/GG	17	33,29	18,97		
GG	—	—	—	—	—
CG/CC	68	49,91	38,72		

Окончание таблицы 2.
End of Table 2

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12598219, КА					
AA	49	3,79	1,32	0,094 [#]	0,561
AG	14	4,71	1,55		
GG	2	4,30	2,12		
AA	49	3,79	1,32	0,032 [#]	0,330
AG/GG	16	4,66	1,55		
GG	2	4,30	2,12	0,769 [#]	0,535
AG/AA	63	3,99	1,41		

* Kruskal - Wallis ANOVA.
#ANOVA.

Таблица 3. Результаты ассоциативного анализа с показателями коагулограммы
Table 3. Results of association analysis with coagulogram parameters

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12598219, ПВ (с)					
AA	51	12,35	1,42	0,058*	0,031
AG	15	12,13	1,20		
GG	2	19,50	3,68		
AA	51	12,35	1,42	0,681*	0,023
AG/GG	17	13,00	2,84		
GG	2	19,50	3,68	0,018*	0,018
AG/AA	66	12,30	1,37		
rs7584466, ПВ (с)					
ТТ	39	12,98	2,23	0,0021*	0,014
СТ	26	11,78	0,93		
СС	3	12,67	0,76		
ТТ	39	12,98	2,23	0,026*	0,005
СТ/СС	29	11,87	0,95		
СС	3	12,67	0,76	0,883 [#]	0,388
СТ/ТТ	65	12,50	1,91		
rs303500, ТВ (с)					
AA	29	17,99	4,37	0,078 [#]	0,983
AC	26	15,06	5,24		
CC	2	18,40	5,52		

Продолжение таблицы 3.
Continuation of Table 3

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
AA	29	17,99	4,37	0,039 [#]	0,791
AC/CC	28	15,30	5,23		
CC	2	18,40	5,52	0,620 [#]	0,984
AC/AA	55	16,81	4,98		
rs7714373, ТВ (с)					
AA	2	24,75	8,84	0,043 [#]	0,394
AG	13	17,35	5,62		
GG	42	16,08	4,33		
AA	2	24,75	8,84	0,018 [#]	0,198
AG/GG	55	16,38	4,64		
GG	42	16,08	4,33	0,131 [#]	0,570
AG/AA	15	18,34	6,28		
rs1799853, фибриноген (г/л)					
CC	53	3,40	0,88	0,008 [#]	0,501
CT	13	4,18	1,06		
TT	—	—	—		
CC	53	3,40	0,88	0,008 [#]	0,501
CT/TT	13	4,18	1,06		
TT	—	—	—	—	—
CT/CC	66	3,55	0,96	—	—
rs7584466, фибриноген (г/л)					
TT	38	3,86	0,95	0,004 [#]	0,743
CT	25	3,19	0,82		
CC	3	2,63	0,88		
TT	38	3,86	0,95	0,002 [#]	0,516
CT/CC	28	3,13	0,83		
CC	3	2,63	0,88	0,089 [#]	0,883
CT/TT	63	3,59	0,95		
rs7714373, фибриноген (г/л)					
AA	2	1,65	1,20	0,004 [#]	0,410
AG	13	3,99	1,12		
GG	51	3,51	0,82		
AA	2	1,65	1,20	0,004 [#]	0,685
AG/GG	64	3,61	0,90		
GG	51	3,51	0,82	0,555 [#]	0,056
AG/AA	15	3,68	1,36		

Окончание таблицы 3.
End of Table 3

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs139496757, фибриноген (г/л)					
AA	63	3,47	0,90	0,002 [#]	0,944
AG	3	5,16	0,95		
GG	—	—	—		
AA	63	3,47	0,90	0,002 [#]	0,944
AG/GG	3	5,16	0,95		
GG	—	—	—	—	—
AG/AA	66	3.55	0,96	—	—

* Kruskal –Wallis ANOVA.

[#] ANOVA.

Таблица 4. Результаты ассоциативного анализа с показателями агрегатограммы
Table 4. Results of associative analysis with aggregation indicators

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs7714373, ASPI-test					
AA	2	11,50	6,36	0,011*	0,016
AG	9	16,78	5,70		
GG	29	29,66	15,46		
AA	2	11,50	6,36	0,163 [#]	0,266
AG/GG	38	26,61	14,79		
GG	29	29,66	15,46	0,004*	0,004
AG/AA	11	15,82	5,88		
rs55670713, ASPI-test					
ТТ	32	25,13	12,86	0,042 [#]	0,691
СТ	7	24,00	18,66		
СС	1	62,00	—		
ТТ	32	25,13	12,86	0,933*	0,049
СТ/СС	8	28,75	21,888		
СС	1	62,00	—	0,012 [#]	—
СТ/ТТ	39	24,92	13,79		
rs12248560, ADP-test					
ТТ	4	19,50	2,65	0,185*	0,009
СТ	13	42,92	22,52		
СС	27	42,00	27,12		
ТТ	4	19,50	2,65	0,076*	0,003
СТ/СС	40	42,30	25,43		

Окончание таблицы 4
End of Table 4

Генотип	Количество	Среднее	Стандартное отклонение	Статистический тест (p)	Тест Левена (p)
rs12248560, ADP-test					
CC	27	42,00	27,12	0,561 [#]	0,244
CT/TT	17	37,41	22,05		
rs71546150, ADP-test					
TT	41	38,29	24,92	0,066 [*]	0,039
AT	3	66,67	4,16		
AA	—	—	—		
TT	41	38,29	24,92	0,066 [*]	0,039
AT/AA	3	66,67	4,16		
AA	—	—	—	—	—
AT/TT	44	40,23	25,12		

* Kruskal — Wallis ANOVA.

[#]ANOVA.

Тест на уровень АСТ обычно назначается вместе с анализом на АЛТ или входит в общий анализ функционирования печени. Эти два показателя считаются ключевыми при оценке повреждений печени, хотя АЛТ более специфичен. Известно, что уровень АСТ может увеличиваться при повреждении мышечных тканей. Нами выявлено, что при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs35835168 уровень АЛТ был ниже, чем при наличии генотипа CC — 33,29 ед/л и 55,45 ед/л соответственно ($p = 0,023$). При стратификации по полу определено, что выявленные различия сохраняются для лиц мужского пола на уровне тенденции ($p = 0,095$), для женщин различия нивелировались. С учетом того факта, что вариация нормы для данного показателя имеет гендерные различия (для мужчин — 10–40 ед/л, для женщин — 7–35 ед/л), необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов с ИМ.

В целом данный показатель АЛТ не является строго специфичным маркером при ИМ, так как АЛТ в сыворотке крови увеличивается в значительно меньшей степени, чем АСТ, поскольку активность АЛТ в кардиомиоцитах составляет лишь небольшую часть от активности АСТ. При неосложненных случаях уровни АЛТ могут быть лишь слабо увеличены или в пределах нормы.

Коэффициент атерогенности — показатель, который используется для оценки риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитывается на основе уровней различных липидов в крови, а именно общего хо-

лестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности.

При $КА > 2$ имеет место высокая атерогенность, что говорит о повышенном риске ССЗ. Нами выявлено, что при наличии минорной аллели G по полиморфизму rs12598219 показатель КА был выше, чем при наличии генотипа AA — 4,66 и 3,79 соответственно ($p = 0,032$). При стратификации по полу определено, что выявленные различия сохраняются для лиц мужского пола ($p = 0,039$), для женщин различия нивелировались. Для мужчин с ИМ индекс $КА = 4,59 \pm 1,57$ при наличии генотипа AG/GG. Таким образом, именно наличие минорной аллели оказалось ассоциировано с повышенными значениями КА.

Протромбиновое время — это лабораторный тест, который измеряет время, необходимое для образования сгустка крови после добавления тромбопластина и кальция к плазме крови. Этот тест используется для оценки внешнего пути свертывания и функции различных факторов свертывания, включая факторы II (протромбин), V, VII и X. Увеличение ПВ может указывать на дефицит факторов свертывания, связанных с печенью (например, при гепатите или циррозе), прием антикоагулянтов (например, варфарина), дефицит витамина K и др. Показано, что при наличии генотипа GG по полиморфизму rs12598219 показатель ПВ был выше, чем при наличии альтернативного генотипа — 19,50 и 12,30 соответственно ($p = 0,002$). Также при наличии генотипа TT по полиморфизму rs7584466

показатель ПВ был выше, чем при наличии минорной аллели – 12,98 и 11,87 соответственно ($p = 0,026$). ПВ в основном не имеет значительных различий между полами, и нормальные значения для мужчин и женщин схожи. В случае с rs12598219 увеличение ПВ ассоциировано с генотипом GG. Однако следует отметить, что генотип GG определен лишь у 2 пациентов.

Тромбиновое время — это лабораторный тест, который измеряет время, необходимое для образования сгустка крови после добавления тромбина к плазме. Этот тест помогает оценить функцию системы свертывания крови, особенно в отношении последующих этапов коагуляции, где тромбин играет ключевую роль в превращении фибриногена в фибрин. Значение ТВ может увеличиваться при нарушениях в системе свертывания крови (например, при дефиците фибриногена или его дисфункции), печеночной недостаточности, приеме пациентами антикоагулянтных средств (например, прямых и непрямых антикоагулянтов). Определено, что при наличии генотипа AA по полиморфизму rs303500 показатель ТВ был выше, чем при наличии альтернативного генотипа – 17,99 и 15,30 соответственно ($p = 0,039$). Также при наличии генотипа AA по полиморфизму rs7714373 показатель ТВ был выше, чем при наличии генотипов AG/GG – 24,75 и 16,38 соответственно ($p = 0,018$).

Как и в случае с ПВ, показатель ТВ, как правило, не имеет значительных половых различий. Нормальные диапазоны ТВ могут составлять 14–18 сек, для пациентов с ССЗ – больше. В случае с rs7714373 увеличение ТВ ассоциировано с генотипом AA, что также указывает на важную роль данного полиморфизма при антикоагулянтной терапии.

Однако важно интерпретировать результаты ТВ в контексте других коагулологических тестов (например, ПВ и АЧТВ) и клинической картины пациента.

Фибриноген — это белок плазмы крови. При активации системы свертывания крови он подвергается ферментативному расщеплению под действием тромбина. В результате этого образуется фибрин-мономер, который под воздействием активного XIII фактора свертывания крови полимеризуется и начинает оседаться в виде белых нитей фибрина-полимера. Уровень фибриногена в крови увеличивается при острых воспалительных заболеваниях и некрозе тканей. Кроме того, фибриноген оказывает влияние на скорость оседания эритроцитов. Нами выявлено, что для полиморфизмов rs1799853, rs7584466, rs7714373 и rs139496757 имелась ассоциация с уровнем фибриногена. Уровень фибриногена в крови может иметь небольшие различия между

полами, но по сути нормальные диапазоны для мужчин и женщин совпадают. Тем не менее имеются некоторые факторы, которые могут влиять на уровень фибриногена среди женщин, к ним относятся гормональные колебания. К возможным причинам повышения уровня фибриногена относят воспалительные процессы, хронические заболевания (диабет, болезни сердечно-сосудистой системы, некоторые виды онкологических заболеваний), беременность, печеночная недостаточность, избыточная масса тела, тромбоз и др. Наличие минорных аллелей T и G (rs1799853 и rs139496757 соответственно) было ассоциировано с повышенным уровнем фибриногена в сравнении с альтернативным генотипом. Для rs139496757 генотип AG определен у 3 пациентов. Для rs7584466 и rs7714373 данная связь носила обратный характер.

Статистически значимых ассоциаций между результатами молекулярно-генетического исследования и уровнем тропонина не обнаружено.

Для оценки риска повторных коронарных событий (таких как рецидивирующая НС, острый ИМ, угрожающие жизни нарушения ритма и проводимости ишемического происхождения, а также летальные исходы) в течение года необходимо наблюдение за пациентами с НС с определением по стандартным методам лабораторных показателей резистентности к антиагрегантам не ранее чем на 5–7-е сутки после начала приема ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. К таким методам относятся измерение площади под кривой (AUC) ASPI-теста (который отражает чувствительность к ацетилсалициловой кислоте) и AUC ADP-теста (который показывает чувствительность к клопидогрелу).

С показателями ASPI-теста были ассоциированы rs7714373 и rs55670713. При наличии минорной аллели A по rs7714373 значение ASPI составило 15,82, при наличии генотипа GG — 29,66 ($p = 0,003$). При наличии генотипа CC значение ASPI составило 62,00, что значительно превышает значение ASPI при наличии генотипа СТ/ТТ — 24,92 ($p = 0,012$). Однако ввиду единичного случая дискуссия по данному факту невозможна. Для значения ADP-теста были обнаружены значимые ассоциации лишь на уровне тенденции ($p < 0,1$): для rs12248560 при наличии генотипа ТТ — 19,50, при наличии генотипа СТ/СС — 42,30 ($p = 0,075$); для rs71546150 при наличии генотипа АТ/АА — 66,67, при наличии генотипа ТТ — 38,29 ($p = 0,069$).

К диагностическим лабораторным критериям резистентности к антиагрегантам, указывающим на высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами, относятся пороговые значения: AUC ASPI-теста ≥ 52 U

и AUC ADP-теста ≥ 60 U. По результатам статистического анализа с использованием метода χ -квадрат установлено: ASPI ≥ 52 U при наличии генотипа TT по rs55670713 определено в 3,1 % (1/31) случаев, при наличии генотипа CT/CC — в 25,0 % (2/6) случаев, $p = 0,096$; ADP ≥ 60 U при наличии генотипа AT по rs71546150 определено в 100 % (3/3) случаев, при наличии генотипа TT — в 19,5 % (8/41) случаев, $p = 0,012$. Таким образом, для rs71546150 и rs55670713 необходимы дополнительные исследования с расширением выборки пациентов.

В то же время для «классического» маркера rs4244285 (CYP2C19) результаты теста χ -квадрат для переменных AUC ASPI-теста ≥ 52 U и AUC ADP-теста ≥ 60 U не выявили статистически значимых различий.

Результаты исследования Международного консорциума по фармакогеномике клопидогрела (ICPC, International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium) содержат доказательства ассоциации реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистой реакции у пациентов, получавших клопидогрел, в зависимости от их генетического профиля, в том числе по rs55670713 и rs71546150 [16]. Другие исследования о роли

rs55670713 и rs71546150 в контексте изучения ССЗ отсутствуют.

Заключение

Таким образом, нами выявлены ассоциации между клинико-лабораторными показателями пациентов с ИМ и рядом генетических маркеров.

Исследуемые полиморфизмы генов, связанные с метаболизмом антитромботических лекарств, представляют интерес в первую очередь из-за их влияния на эффективную концентрацию антиагрегантов в крови и на опосредованное этим ингибирование агрегации тромбоцитов. Так, с показателями ASPI-теста были ассоциированы rs7714373 и rs55670713. Для значения ADP-теста были обнаружены значимые ассоциации лишь на уровне тенденции ($p < 0,1$) для rs12248560 и rs71546150.

Также установлено, что увеличение ПВ ассоциировано с генотипом GG (rs12598219), увеличение ТВ — с генотипом AA (rs7714373), наличие минорных аллелей T и G (rs1799853 и rs139496757 соответственно) — с повышенным уровнем фибриногена.

Подобные исследования проведены в Беларуси впервые.

Список литературы / References

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [дата обращения 2024 сентябрь 01].
- WHO. Cardiovascular diseases. [date of access 2024 Sept. 01]. Available from: [\(In Russ.\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. Факты и предположения. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(2):75-83.
- Barbarash OL, Kashtalap VV. Duration of dual antiplatelet therapy. Facts and assumptions. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(2):75-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-75-83>
- Sherwood MW, Wiviott SD, Peng SA, Roe MT, Delemos J, Peterson ED, et al. Early clopidogrel versus prasugrel use among contemporary STEMI and NSTEMI patients in the US: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000849. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000849>
- Yan Y, Wang X, Fan JY, Nie SP, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):209-217. DOI: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.007>
- Ziegler S, Schillinger M, Funk M, Felber K, Exner M, Mlekusch W, et al. Association of a functional polymorphism in the clopidogrel target receptor gene, P2Y12, and the risk for ischemic cerebrovascular events in patients with peripheral artery disease. *Stroke*. 2005;36(7):1394-1399. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169922.79281.a5>
- Brandt JT, Close SL, Iturría SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2429-2436. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02775.x>
- Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):341-345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.118>
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl J Med*. 2009;360(4):363-375. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808227>
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010;16;376(9749):1312-1319. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61273-1)
- Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet. Genomics*. 2013;23(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835aa8a2>
- Park KW, Park JJ, Kang J, Jeon KH, Kang SH, Han JK, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphism does not affect clopidogrel response variability but is associated with clinical outcome after PCI. *PLoS One*. 2013;8(2):e52779. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052779>
- Li X, Zhang L, Chen X, Qu F, Li J, Ma C, et al. PON1 Q192R genotype influences clopidogrel responsiveness by relative platelet inhibition instead of on-treatment platelet reactivity. *Thromb. Res*. 2013;132(4):444-449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.004>
- Zhang H, Kim MH, Guo LZ, Serebruany V. CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(1):56-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000536>

14. Zhai Y, He H, Ma X, Xie J, Meng T, Dong Y, et al. Meta-analysis of effects of ABCB1 polymorphisms on clopidogrel response among patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):843-854.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2235-1>

15. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):959-967.

DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>

16. Verma SS, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated with Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(5):1067-1077.

DOI: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1911>

Информация об авторах / Information about the authors

Кипень Вячеслав Николаевич, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

e-mail: v.kipen@igc.by

Зотова Ольга Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог, научный сотрудник, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4658-3166>

e-mail: zotova.o.v@mail.ru

Добыш Ольга Игоревна, научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9985-4867>

e-mail: O.Dobysh@igc.by

Буракова Арина Александровна, научный сотрудник лаборатории прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3157-4389>

e-mail: arina.burakova@mail.ru

Королёва Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9659-6480>

e-mail: koroleva.tosya@mail.ru

Бейманов Александр Эдуардович, заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9275-1011>

e-mail: abeimanov@yahoo.com

Ковш Елена Васильевна, к.м.н., заведующий 1-м кардиологическим отделением, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3924-0494>

e-mail: sedan105@rambler.ru

Стельмашок Валерий Иванович, д.м.н., заведующий отделом интервенционной кардиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-3728>

e-mail: stelval@yandex.ru

Лемеш Валентина Александровна, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией прикладной геномики, ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7162-2951>

e-mail: V.Lemesh@igc.by

Viachaslau N. Kipen, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-0746>

e-mail: v.kipen@igc.by

Olga V. Zotova, Candidate of Medical Sciences, Cardiologist, Researcher, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4658-3166>

e-mail: zotova.o.v@mail.ru

Olga I. Dobysh, Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9985-4867>

e-mail: O.Dobysh@igc.by

Aryna A. Burakova, Researcher at the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3157-4389>

e-mail: arina.burakova@mail.ru

Tatyana S. Koroleva, Junior Researcher at the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9659-6480>

e-mail: koroleva.tosya@mail.ru

Alexander E. Beimanov, Head of the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9275-1011>

e-mail: abeimanov@yahoo.com

Elena V. Kovsh, Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department No.1, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3924-0494>

e-mail: sedan105@rambler.ru

Valeriy I. Stelmashok, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-3728>

e-mail: stelval@yandex.ru

Valentina A. Lemesh, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Applied Genomics, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7162-2951>

e-mail: V.Lemesh@igc.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кипень Вячеслав Николаевич

e-mail: v.kipen@igc.by

Viachaslau N. Kipen

e-mail: v.kipen@igc.by

Поступила в редакцию / Received 23.09.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.11.2024

Принята к публикации / Revised 22.11.2024