

УДК 616.127-005.8:616-056.52:577.12

DOI 10.17802/2306-1278-2026-15-1-41-50

ОСОБЕННОСТИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.В. Сеницкая, М.А. Асанов, А.О. Поддубняк,
М.Ю. Сеницкий, В.В. Кашталап

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В данной работе изучено комбинированное взаимодействие полиморфных локусов генов липидного и углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда на фоне ожирения. Предполагается, что эти взаимодействия могут усиливать или ослаблять проявление метаболических нарушений, объясняя индивидуальные различия в кардиометаболической предрасположенности к развитию данной патологии.

Цель	Изучить модели межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов липидного и углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия сопутствующего ожирения.
Материалы и методы	В исследование включено 146 пациентов с острым инфарктом миокарда, распределенных на группы с ожирением и без него. Контрольная выборка состояла из 300 условно здоровых жителей региона. ДНК выделяли из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование 12 полиморфных вариантов 8 генов, участвующих в регуляции липидного и углеводного обмена, выполняли методом TaqMan на анализаторе ViiA™ 7. Анализ межгенных взаимодействий осуществляли в программе MDR v.3.0.2.
Результаты	В ходе исследования у пациентов с инфарктом миокарда выявлены значимые ассоциации полиморфных локусов rs2229765 гена <i>IGF1R</i> и rs7412 гена <i>APOE</i> , ассоциированные с повышенным риском ожирения. С помощью метода MDR определены ключевые модели межгенных взаимодействий: четырехлокусная рисковая в отношении инфаркта миокарда модель (rs1137101 <i>LEPR</i> – rs1137100 <i>LEPR</i> – rs1042031 <i>APOB</i> – rs6725189 <i>APOB</i>) и двенадцатилокусная рисковая в отношении ожирения модель, включающая все анализируемые полиморфные локусы. Установлено, что наибольший энтропийный вклад в риск инфаркта миокарда вносят гены <i>APOB</i> (rs6725189), <i>LEPR</i> (rs1137100) и <i>LIPC</i> (rs1800588), а ярко выраженный синергичный эффект выявлен для пары rs6725189-rs1042031 гена <i>APOB</i> . В модели риска ожирения максимальные индивидуальные вклады отмечены у rs7412 гена <i>APOE</i> и rs2229765 гена <i>IGF1R</i> , а сильные синергичные взаимодействия – у пар, включающих rs1137100 гена <i>LEPR</i> .
Заключение	Оценка межгенных взаимодействий позволила заключить, что суммарный патогенетический эффект полиморфных локусов генов липидного и углеводного обмена превосходит их вклад при независимом влиянии, что может быть использовано для оценки генетического риска развития инфаркта миокарда и разработки персонализированных подходов к профилактике и ведению пациентов с кардиометаболической коморбидностью.
Ключевые слова	Ген • Полиморфный локус • Межгенные взаимодействия • Инфаркт миокарда • Ожирение

Поступила в редакцию: 04.01.2026; поступила после доработки: 20.01.2026; принята к печати: 17.02.2026

Для корреспонденции: Мария Владимировна Хуторная, masha_hut@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Mariya V. Khutornaya, masha_hut@mail.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

GENE-GENE INTERACTIONS OF POLYMORPHIC LOCUSES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM GENES ASSOCIATED WITH THE MYOCARDIAL INFARCTION RISK IN PATIENTS WITH OBESITY

M.V. Khutornaya, O.N. Hryachkova, A.V. Sinitskaya, M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, M.Yu. Sinitsky, V.V. Kashtalap

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Combined interactions of polymorphic loci in lipid and carbohydrate metabolism genes in patients with myocardial infarction) and obesity were studied in the presented research. It was hypothesized that these interactions can explain the individual differences in the risk of cardiometabolic disorders due to modulation of their manifestation.

Aim

To investigate the patterns of gene-gene interactions of polymorphic loci in lipid and carbohydrate metabolism genes in patients with myocardial infarction depending on the presence of comorbid obesity.

Methods

146 patients with acute myocardial infarction, divided into groups with and without obesity were examined. The control cohort consisted of 300 apparently healthy residents of the region. DNA was isolated from peripheral blood using phenol-chloroform extraction. Genotyping of 12 polymorphic variants in 8 genes involved in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism was performed using the TaqMan assay on a ViiA™ 7 analyzer. Gene-gene interaction analysis was performed using MDR v.3.0.2.

Results

In this study, significant associations between the *IGF1R* gene rs2229765 polymorphism and *APOE* gene rs7412 polymorphism associated with an increased obesity risk in myocardial infarction patients were identified. Using the MDR assay, key gene-gene interaction models were identified: a four-locus model associated with myocardial infarction risk (rs1137101 *LEPR* – rs1137100 *LEPR* – rs1042031 *APOB* – rs6725189 *APOB*) and a twelve-locus model associated with obesity risk including all analyzed polymorphic loci. The greatest entropic contributions to myocardial infarction risk were found to be made by *APOB* gene rs6725189 polymorphism, *LEPR* gene rs1137100 polymorphism, and *LIPC* gene rs1800588 polymorphism, while a pronounced synergistic effect was detected for the rs6725189-rs1042031 (*APOB*) pair. In the obesity risk model, the greatest individual contributions were observed for *APOE* gene rs7412 polymorphism and *IGF1R* gene rs2229765 polymorphism, while strong synergistic interactions were observed for pairs including *LEPR* gene rs1137100 polymorphism.

Conclusion

Assessment of gene-gene interactions revealed that the combined pathogenetic effects of polymorphic loci of lipid and carbohydrate metabolism genes exceed their independent contributions. This finding can be used to assess the genetic risk of myocardial infarction and develop personalized approaches to the prevention and management of patients with cardiometabolic comorbidity.

Keywords

Gene • Polymorphic locus • Gene-gene interactions • Myocardial infarction • Obesity

Received: 04.01.2026; received in revised form: 20.01.2026; accepted: 17.02.2026

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда ЛНП – липопротеины низкой плотности
ИМТ – индекс массы тела

Введение

В ранее проведенных нами исследованиях была изучена роль ряда генов-кандидатов в формировании инфаркта миокарда (ИМ) [1–4], однако эффект

сопутствующего ожирения в отношении частоты полиморфных локусов генов липидного и углеводного обмена, а также их возможного межгенного взаимодействия, важного с позиции оценки наслед-

ственной предрасположенности к кардиометаболической коморбидности у пациентов с развившимся ИМ, не оценивался. В настоящее время наиболее изучены ассоциации полиморфных вариантов генов, регулирующих липидный обмен (*ABCA1*, *LIPC*, *LIPG*, *MTHFR*, *MYLIP*, *PCSK9*, *PPARD* и *SCARB1*), с высокими значениями различных индексов ожирения, такими как индекс массы тела (ИМТ) и соотношение окружностей талии/бедра. Эти ассоциации могут формироваться за счет реализации генетической предрасположенности к развитию атеросклероза посредством исходно более высоких уровней проатерогенных липидов в сыворотке крови (общего холестерина, холестерина на липопротеинов низкой плотности – ЛНП, триглицеридов, белков ApoA1 и ApoB 100), при этом эффект такой предрасположенности может быть более выражен при наличии ожирения [5–7]. В целом, наиболее доказанная связь с ИМ отмечена для генов *ABCA1*, *LIPC*, *MTHFR* и *PCSK9*. Полиморфные варианты этих генов могут использоваться для оценки индивидуального генетического риска развития ИМ, особенно в сочетании с традиционными факторами риска [8, 9].

С позиции углеводного обмена выявлены полиморфные варианты, ассоциированные с инсулинорезистентностью, гипергликемией и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа, например, полиморфные локусы в генах *FTO*, *PPARG*, *VPSI3C* и *HNFI1A*, причем их эффект также усиливается при наличии ожирения [10]. При этом ряд других локусов может оказывать противоположное влияние на липидные и углеводные параметры, что объясняет гетерогенность метаболических нарушений у пациентов с ИМ и ожирением [11].

Вероятные межгенные взаимодействия, усиливающие или снижающие возможность реализации неблагоприятного фенотипического проявления проатерогенной диспозиции, нуждаются в оценке и изучении, особенно в контексте кардиометаболической коморбидности (например, при наличии ожирения у пациентов с ИМ). Вполне вероятно, что межгенные взаимодействия между полиморфизмом генов липидного и углеводного обмена могут влиять на индивидуальные различия в риске дислипидемии, инсулинорезистентности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИМ, что необходимо учитывать при разработке программ вторичной профилактики данного заболевания.

Цель исследования – изучить модели межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов-кандидатов липидного и углеводного обмена у пациентов с ИМ в зависимости от наличия сопутствующего ожирения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе НИИ КПССЗ

(г. Кемерово) в рамках регистрового наблюдения в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета (протокол № 63 от 05.03.2013). Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие, включающее разрешение на сбор биологического материала и проведение молекулярно-генетического анализа.

Описание группы исследования

В исследование включено 146 пациентов с острым ИМ (108 мужчин и 38 женщин; средний возраст 57 лет), госпитализированных в Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша. Диагноз ИМ устанавливался согласно современным клиническим рекомендациям и подтверждался сочетанием характерной клинической картины, данных визуализационных методов и повышенных уровней кардиоспецифических биомаркеров некроза (тропонинов, МВ-фракции креатинкиназы). Всем пациентам экстренно выполнена диагностическая коронарография с последующей успешной чрескожной реваскуляризацией инфаркт-связанных коронарных артерий. Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ожирения: ИМТ ≥ 30 кг/м² (n = 48; 33%) и ИМТ < 30 кг/м² (n = 98; 67%). Информация об анамнезе пациентов представлена в табл. 1. В контрольную группу включено 300 условно здоровых жителей региона, участвовавших в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (110 мужчин и 190 женщин; средний возраст 53 года) и не имеющих клинических признаков острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 1. Анамнез пациентов с инфарктом миокарда
Table 1. Anamnesis of patients with myocardial infarction

Характеристики / Parameter	Общая выборка / General sample (n = 146)
Индекс массы тела (кг/м ²) / Body mass index (kg/m ²), Me (25Q;75Q)	27 (25;31)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	117 (80,1)
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure, n (%)	20 (13,7)
Стенокардия / Angina pectoris, n (%)	46 (31,5)
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, n (Me (25Q;75Q))	50 (48;56)
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis, n (%)	5 (3,4)
Сахарный диабет 2 / Diabetes mellitus 2, n (%)	31 (21,2)
Ожирение / Obesity, n (%)	45 (30,8)
1 степень / 1 st degree	34 (23,3)
2 степень / 2 nd degree	7 (4,8)
3 степень / 3 rd degree	4 (2,7)

Сбор биологического материала и проведение анализа

Для молекулярно-генетического анализа у всех участников исследования забирали 5 мл крови из кубитальной вены в пробирки с антикоагулянтом КЗЭДТА (Becton Dickinson Vacutainer, США) и аликвотировали ее по 0,7 мл в стерильные пробирки типа Эппендорф (Axugen, США) без предварительного центрифугирования. Все образцы маркировали и хранили в морозильной камере при температуре при -80°C до проведения анализа. Для выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови использовался рутинный метод фенол-хлороформной экстракции. Качество и концентрацию выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически на анализаторе NanoDrop-2000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Для генотипирования были выбраны 12 полиморфных вариантов восьми генов, участвующих в регуляции липидного и углеводного обмена: *IGF1R*, *INS*, *LEP*, *LEPR*, *LIPC*, *LPA*, *APOE* и *APOB* (табл. 2). Амплификацию осуществляли методом TaqMan (аллель-специфическая ПЦР с флуоресцентно-мечеными зондами) в режиме реального времени на анализаторе ViiATM (Applied Biosystems, США) согласно инструкции производителя зондов.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-платформы SNPStats (<https://www.snpstats.net>) и программного обеспечения Prism 8 (GraphPad Software, США). Проверку соответствия распределения нормальному проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп по категориальным переменным применяли χ^2 -критерий Пирсона. Ко-

личественные данные представляли в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (25Q;75Q). Ассоциации аллельных вариантов с изучаемым фенотипом оценивали путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Сравнение количественных показателей между двумя независимыми выборками осуществляли с использованием U-критерия Манна-Уитни, а между тремя и более группами – критерия Краскела-Уоллиса с коррекцией на множественные сравнения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для оценки межгенных взаимодействий и изучения вклада различных сочетаний полиморфных локусов генов-кандидатов липидного и углеводного обмена в развитие инфаркта миокарда и сопутствующего ожирения использовали метод многомерного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) в программе MDR v.3.0.2.

Результаты

По всем анализируемым полиморфным локусам распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Анализ различий в генотипическом профиле пациентов с ИМ в зависимости от наличия ожирения выявил статистически значимые различия только для двух полиморфных локусов изученных генов. Установлено, что носительство минорного аллеля А (генотипы G/A-A/A) rs2229765 гена *IGF1R* ($p = 0,031$), а также гетерозиготного генотипа C/T rs7412 гена *APOE* ($p = 0,014$) ассоциируется с повышенным риском развития ожирения (табл. 3).

С помощью метода многофакторной редукции размерности выявлены ключевые комбинации полиморфных вариантов генов углеводного и липид-

Таблица 2. Характеристика изученных полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов
Table 2. Characteristics of the studied polymorphic variants of genes involved in lipid and carbohydrate metabolism

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Хромосомная позиция / Chromosomal position	Аллели / Alleles	Место локализации / Location	Белок / Protein
IGF1R (rs2229765)	chr15:98934996	G > A	Экзон / Exon	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа / Type 1 insulin-like growth factor receptor
INS (rs689)	chr11:2160994	A > T	Интрон / Intron	Инсулин / Insulin
LEP (rs7799039)	chr7:128238730	G > A	NA	Лептин / Leptin
LEPR (rs1137101)	chr1:65592830	A > G	Экзон / Exon	Рецептор лептина / Leptin receptor
LEPR (rs1137100)	chr1:65570758	A > G	Экзон / Exon	
LIPC (rs1800588)	chr15:58431476	C > T	Интрон / Intron	Печеночная триацилглицеринлипаза / Hepatic triacylglycerol lipase
LPA (rs10455872)	chr6:160589086	A > G	Интрон / Intron	Аполипопротеин А / Apolipoprotein A
APOE (rs429358)	chr19:44908684	T > C	Экзон / Exon	Аполипопротеин Е / Apolipoprotein E
APOE (rs769452)	chr19:44907853	T > C	Экзон / Exon	
APOE (rs7412)	chr19:44908822	C > T	Экзон / Exon	
APOB (rs1042031)	chr2:21002881	C > T	Экзон / Exon	Аполипопротеин В / Apolipoprotein B
APOB rs6725189	chr2:20996129	G > T	NA	

ного обмена, оказывающие наибольшее влияние на развитие ИМ и ожирения, а также определены две наиболее значимые модели межгенных взаимодействий изучаемых полиморфных локусов: четырехлокусная модель, ассоциированная с риском ИМ (rs1137101 *LEPR* – rs1137100 *LEPR* – rs1042031 *APOB* – rs6725189 *APOB*), и двенадцатилокусная модель, связанная с риском ожирения и включающая все исследуемые полиморфные варианты. Обе модели характеризуются высоким уровнем значимости, точностью, воспроизводимостью и минимальной ошибкой предсказания (табл. 4).

На основе полученных моделей построены дендрограмма и граф (рисунок), визуализирующие межгенные взаимодействия и вклад каждого анализируемого полиморфного варианта в вероятность развития ИМ и ожирения с отражением характера взаимодействий (ослабление эффекта – антагонизм или усиление эффекта – синергизм) и их силы, выраженной долей вклада в энтропию.

Оценка энтропийного вклада каждого полиморфного локуса изучаемых генов и их парных взаимодействий при определении риска развития ИМ показала, что наибольший процент энтропии связан с полиморфными вариантами генов *APOB* (rs6725189) = 38,14%, *LEPR* (rs1137100) = 9,87%, *LIPC* (rs1800588) = 3,08% и *LEPR* (rs1137101) = 1,58%. Наиболее выраженный синергизм выявлен для пары полиморфных локусов гена *APOB* (rs6725189 и rs1042031) = 26,95%, тогда как сильный антагонизм отмечен между парой *LEPR* (rs1137100) и *APOB* (rs6725189) = 17,56%. Для сочетаний *APOB* (rs6725189) / *LEPR* (rs1137101) и *LEPR* (rs1137100) / *LIPC* (rs1800588) отмечено

умеренное ослабление эффекта. Полученные данные показывают и подтверждают значимый вклад генов липидного обмена: *APOB* (rs6725189), *LEPR* (rs1137100 и rs1137101) и *LIPC* (rs1800588) в развитие инфаркта миокарда [1].

В модели межгенных взаимодействий, модифицирующей риск развития ожирения у пациентов с ИМ, наибольшая индивидуальная энтропия отмечена для полиморфных вариантов rs7412 гена *APOE* (2,63%) и rs2229765 гена *IGF1R* (2,07%). Максимальные показатели энтропии для пар с ярко выраженным синергичным эффектом выявлены в отношении rs1137100 *LEPR* / rs7799039 *LEP* (3,44%), rs1137100 *LEPR* / rs429358 *APOE* (3,41%), rs1137100 *LEPR* / rs1042031 *APOB* (3,09%), rs1800588 *LIPC* / rs6725189 *APOB* (2,37%). Комбинация rs7412 *APOE* / rs1137101 *LEPR* показала максимальный показатель энтропии среди взаимодействий с умеренным антагонизмом. Для остальных полиморфных локусов выявлены взаимодействия преимущественно средней силы – от слабых до почти нейтральных на уровне кластеров.

Проведенный анализ демонстрирует, что совокупный патогенетический эффект взаимодействующих полиморфных локусов генов липидного и углеводного обмена превышает их индивидуальный вклад при изолированном действии.

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено, что пациенты с ИМ и ожирением характеризуются значимыми различиями для полиморфных вариантов rs2229765 гена *IGF1R* и rs7412 гена *APOE*. Так, известно, что ген углеводного обмена *IGF1R* (ген рецептора ин-

Таблица 3. Ассоциации полиморфных локусов генов метаболизма с ожирением у пациентов с ИМ
Table 3. Associations of polymorphic metabolic gene loci with obesity in patients with MI

Ген (полиморфизм) / Gene (polymorphism)	Генотип / Genotype	Пациенты без ожирения / Non-obese patients (n = 98 (67%))	Пациенты с ожирением / Obese patients (n = 48 (33%))	ОШ / OR (95% ДИ / CI)	P
IGF1R (rs2229765)	G/G	38 (38,8%)	11 (22,9%)	2,36 (1,05–5,32)	0,031
	G/A-A/A	60 (61,2%)	37 (77,1%)		
APOE (rs7412)	C/C	88 (90,7%)	37 (77,1%)	3,46 (1,28–9,34)	0,014
	C/T	9 (9,3%)	11 (22,9%)		

Таблица 4. Характеристика моделей межгенных взаимодействий
Table 4. Characteristics of models of intergenic interactions

Tr. Bal. Acc.	Test. Bal. Acc.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
Четырехлокусная модель риска развития ИМ / Four-focus MI risk model					
0,98	0,97	0,99	0,95	10/10	0,92
Двенадцатилокусная модель риска развития ожирения у пациентов с ИМ / A twelve-point risk model for obesity in patients with MI					
0,99	0,49	1	0,97	10/10	0,94

Примечание: Tr. Bal. Acc. (training balanced accuracy) – тренировочная сбалансированная точность, Test. Bal. Acc. (testing balanced accuracy) – тестируемая сбалансированная точность, Se. (sensitivity) – чувствительность, Sp. (specificity) – специфичность, Cons. (crossvalidation consistency) – повторяемость результата, Pre. (precision) – точность модели.
Note: Tr. Bal. Acc. (training balanced accuracy) – training balanced accuracy, Test. Bal. Acc. (testing balanced accuracy) – tested balanced accuracy, Se. (sensitivity) – sensitivity, Sp. (specificity) – specificity, Cons. (crossvalidation consistency) – repeatability of the result, Pre. (precision) – the accuracy of the model.

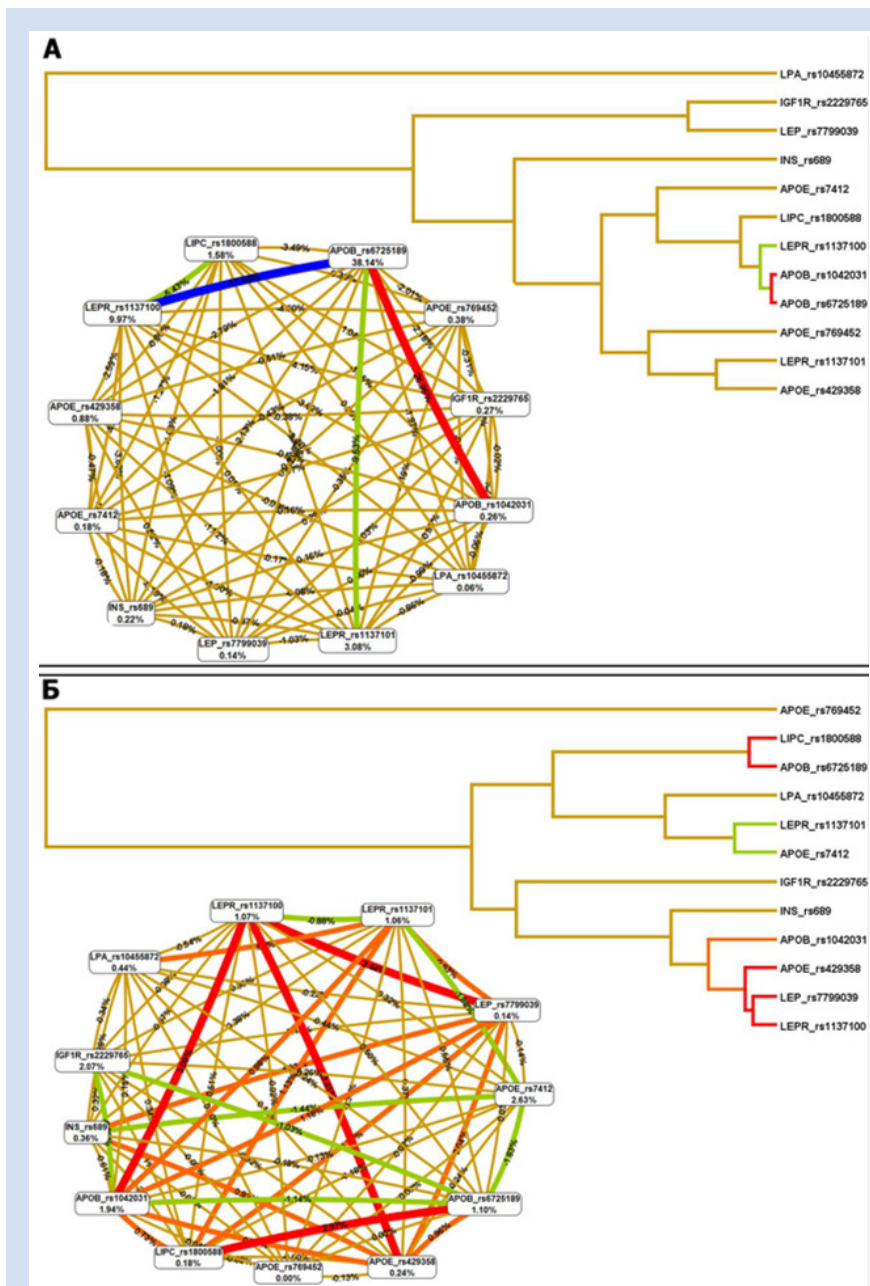
сулиноподобного фактора роста 1) обладает анти-атерогенным эффектом. Дефицит рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 в макрофагах, эндотелии или гладкомышечных клетках приводит к ускоренному развитию атеросклероза, формированию нестабильных бляшек и увеличению воспаления, что способствует повышению риска ИМ [12, 13]. Ген *APOE* кодирует аполипопротеин Е, кото-

рый регулирует обмен липидов и влияет на формирование атеросклеротических бляшек. Полиморфизм *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) достоверно ассоциирован с риском ИМ: так, наличие $\epsilon 4$ аллеля увеличивает риск инфаркта миокарда, а $\epsilon 2$ аллель оказывает протективное действие [14]. Эффект $\epsilon 4$ аллеля подтвержден в метаанализах и крупных популяционных исследованиях [15], выявлены дополни-

тельные промоторные варианты (например, -219T), которые независимо увеличивают риск ИМ и снижают уровень аполипопротеина Е в плазме [16]. Взаимодействие *APOE* с другими генами (например, *MTHFR*, *ACE* и *APOB*), вероятно, может усиливать генетическую предрасположенность к развитию данной патологии. Таким образом, снижение активности гена *IGF1R* и наличие некоторых полиморфных вариантов гена *APOE* ассоциированы с повышенным риском ИМ у пациентов с ожирением. В нашем исследовании выявлено, что полиморфные варианты rs6725189 гена *APOB*, rs1137100, rs1137101 гена *LEPR* и rs1800588 гена *LIPC* статистически значимо вносят вклад в развитие ИМ.

Ген *APOB* кодирует аполипопротеин В, основной белок ЛНП, и его полиморфные варианты достоверно связаны с риском ИМ. В ранее проведенных исследованиях установлено, что полиморфные варианты rs1801701 и rs1042031 ассоциированы с увеличением риска ИМ и ранней коронарной болезни сердца, независимо от уровня холестерина, а также с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Метаанализ подтверждает, что некоторые варианты гена *APOB* (например, EcoRI и SpIns/Del) увеличивают риск ИМ, хотя эффект большинства распространенных вариантов умеренный [17-19].

Полиморфизм rs1137100 гена *LEPR* (ген рецептора лептина) не демонстрировал в ранее проведенных исследованиях достоверной связи с ри-



Дендрограмма и граф межгенных взаимодействий генов липидного и углеводного обмена при развитии ИМ (А) и ожирения (В)

Примечание: Цвет линий указывает на характер взаимодействия: синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие, красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм. Длина линий отражает силу взаимодействия: короткие линии соответствуют сильному взаимодействию локусов, длинные – слабому взаимодействию. Сила и направленность взаимодействия представлены в процентах энтропии.

Dendrogram and graph of gene-gene interactions of lipid and carbohydrate metabolism genes associated with MI (A) and obesity (B) risk

Note: Line colors indicate the nature of the interaction: blue – strong antagonism, green – moderate antagonism, brown – additive interaction, red – strong synergism, orange – moderate synergism. Line length reflects the strength of the interaction: short lines correspond to strong interactions between loci, long lines – weak interactions. The strength and direction of the interaction are expressed as percent entropy.

ском ИМ или коронарной болезни сердца в крупных метаанализах и популяционных исследованиях. Для rs1137101 (Arg223Gln) гена *LEPR* выявлена условная связь с риском ряда сердечно-сосудистых заболеваний, но не с ИМ [20].

Полиморфизм rs1800588 гена *LIPC* (С-514Т в промоторе гепатической липазы) связан с изменением липидного профиля и повышением риска коронарной болезни сердца и субклинического атеросклероза, особенно у лиц с нормальным уровнем триглицеридов. Носители аллеля Т имеют повышенный риск ишемической болезни сердца и низкого лодыжечно-плечевого индекса, что отражает прогрессирование атеросклероза. Также отмечается связь носительства данного аллеля с гипертриглицеридемией, диабетом 2 типа и кальцификацией коронарных артерий [21, 22].

В настоящем исследовании межгенных взаимодействий максимальная энтропия для изучаемых полиморфных вариантов выявлена для локусов rs7412 гена *APOE* (2,63%) и rs2229765 гена *IGF1R* (2,07%), что подтверждает участие этих генетических факторов в развитии ИМ у пациентов с ожирением. Выявлено, что максимальные показатели межгенных взаимодействий в виде энтропии для пар с ярко выраженным синергичным эффектом выявлены в отношении rs1137100 *LEPR* / rs7799039 *LEP* (3,44%), rs1137100 *LEPR* / rs429358 *APOE* (3,41%), rs1137100 *LEPR* / rs1042031 *APOB* (3,09%) и rs1800588 *LIPC* / rs6725189 *APOB* (2,37%).

Гены *LEPR* и *LEP* кодируют лептин и его рецептор, которые участвуют в регуляции энергетического обмена и массы тела. Экспериментальные данные показывают, что лептин может снижать экспрессию рецептора ЛНП через активацию PCSK9, что теоретически может способствовать дислипидемии при ожирении, однако эти эффекты не влияют на степень снижения ЛНП при терапии PCSK9-ингибиторами у пациентов после ИМ и не используются для стратификации риска или выбора терапии [23]. Гены *LIPC* (гепатическая липаза) и *APOB* (аполипопротеин В) участвуют в метаболизме липидов и определяют исходные уровни липопротеинов. Уровень ApoB как биохимический маркер (а не генетический вариант) может использоваться для оценки остаточного риска и потенциальной пользы от ли-

пидснижающей терапии, но не для прогнозирования индивидуального ответа на комбинированную липидснижающую терапию [24, 25].

Заключение

Пациенты с ожирением и развившимся ИМ характеризуются рядом наследственных особенностей в виде наличия определенного сочетания неблагоприятных полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обмена (*APOE* и *IGF1R*), которые могут потенцировать фенотипические проатерогенные эффекты друг друга за счет межгенных взаимодействий разной силы и направленности (выявлены межгенные взаимодействия для генов *APOE*, *IGF1R*, *LEPR*, *LEP*, *APOE*, *APOB* и *LIPC*). Таким образом, в перспективе необходимо оценивать генетическую предрасположенность к развитию ИМ, а также возможные межгенные взаимодействия у пациентов с болезнями системы кровообращения при наличии ожирения.

Конфликт интересов

М.В. Хуторная заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш), № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Информация об авторах

Хуторная Мария Владимировна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-9714-4080

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального

Author Information Form

Khutornaya Mariya V., PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-9714-4080

Hryachkova Oksana N., PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Капиталов Василий Васильевич, профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Sinitskaya Anna V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Asanov Maxim A., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Poddubnyak Alena O., Laboratory Research Assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Sinitsky Maxim Yu., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Kashtalap Vasiliy V., Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of clinical Cardiology Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Кемерово, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

ХМВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХОН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АМА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАО – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМЮ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KhMV – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhON – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AMA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAO – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMYu – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVV – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Кашталап В.В. Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования. Сиб. науч. мед. ж. 2025; 45 (4): 253–261. doi: 10.18699/SSMJ20250427
2. Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Кашталап В.В. Полиморфные варианты генов LEP и LEPR у пациентов с инфарктом миокарда: связь с уровнем лептина и его растворимым рецептором в сыворотке крови. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (1): 4–8. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1
3. Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Поддубняк А.О., Понасенко А.В., Кашталап В.В. Роль генов систем натрийуретических пептидов и анти-оксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (1): 5–12. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12
4. Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. Атеросклероз, 2023; 19 (2): 131–139.
5. Yin R.X., Wu D.F., Miao L., Aung L.H., Cao X.L., Yan T.T., Long X.J., Liu W.Y., Zhang L., Li M. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11:123. doi: 10.1186/1475-2840-11-123
6. Kang Mю, Sung J. A genome-wide search for gene-by-obesity interaction loci of dyslipidemia in Koreans shows diverse genetic risk alleles. *J Lipid Res.* 2019; 60 (12): 2090-2101. doi: 10.1194/jlr.P119000226
7. Kim D., Highland H.M., Smit R.A.J., Hysong M.R., Buchanan V.L., Young K.L., Zhao C., Spracklen C.N., Kilpeläinen T.O., Guo B., Darst B.F., Cai Y., Wang Z., Lundin J., Berndt S.I., Manson J.E., Marouli E., Lange L., Lange E., Fornage M., Gignoux C.R., Haiman C.A., Rich S.S., Buyske S., Loos R.J.F., Kooperberg C., Peters U., Avery C.L., Gordon-Larsen P., Graff M., Raffield L.M., North K.E. Genetic underpinnings of the heterogeneous impact of obesity on lipid levels and cardiovascular disease. *Genome Med.* 2025; 17 (1): 113. doi: 10.1186/s13073-025-01522-9
8. Khera A.V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017; 18 (6): 331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160
9. Taha M., Ibrahim M.M.M., Sedrak H. Association of epistatic effects of MTHFR, ACE, APOB, and APOE gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and unstable angina in Egyptian patients. *Gene.* 2024; 895:147976. doi: 10.1016/j.gene.2023.147976
10. Suleman S., Ångquist L., Linneberg A., Hansen T., Grarup N. Exploring the genetic intersection between obesity-associated genetic variants and insulin sensitivity indices. *Sci Rep.* 2025; 15 (1):15761. doi: 10.1038/s41598-025-98507-w
11. Li Y., Li L., Bi L., Xu X., Cheng W., Yu B., Zhang Y. Lipid-associated genetic polymorphisms are associated with FBP and LDL-c levels among myocardial infarction patients in Chinese population. *Gene.* 2018; 676: 22-28. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.016
12. Sukhanov S., Higashi Y., Shai S.Y., Snarski P., Danchuk S., D'Ambra V., Tabony M., Woods T.C., Hou X., Li Z., Ozoe A., Chandrasekar B., Takahashi S.I., Delafontaine P. SM22 α (Smooth Muscle Protein 22- α) Promoter-Driven IGF1R (Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor) Deficiency Promotes Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38 (10): 2306-2317. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311134
13. Lee W.S., Abel E.D., Kim J. New Insights into IGF-1 Signaling in the Heart. *Physiology (Bethesda).* 2024; 39 (5): 0. doi: 10.1152/physiol.00003.2024
14. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., Zhao Q. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104608. doi: 10.1371/journal.pone.0104608
15. Shao A., Shi J., Liang Z., Pan L., Zhu W., Liu S., Xu J., Guo Y., Cheng Y., Qiao Y. Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22 (1): 126. doi: 10.1186/s12872-022-02566-0
16. Semaev S., Shakhtshneider E., Shcherbakova L., Orlov P., Ivanoshchuk D., Maljutina S., Gafarov V., Voevoda M., Ragino Y. Association of Common Variants of APOE, CETP, and the 9p21.3 Chromosomal Region with the Risk of Myocardial Infarction: A Prospective Study. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (13): 10908. doi: 10.3390/ijms241310908
17. Arshad M., Iqbal R., Raza M., Bashir R., Ahmed T., Parveen A. Association of APO B gene polymorphisms with the development of myocardial infarction in Pakistani population. *Gene.* 2024; 896: 148052. doi: 10.1016/j.gene.2023.148052
18. Coto E., Lorca R., Rodríguez-Reguero J., Martín M., Pascual I., Avanzas P., Cuesta-Llavona E., Vázquez-Coto D., Díaz-Corte C., Tranche S., Alonso B., Iglesias S., Moris C., Gómez J. The APOB polymorphism rs1801701 A/G (p.R3638Q) is an independent risk factor for early-onset coronary artery disease: Data from a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31 (5): 1564-1568. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.010
19. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G., Beceiro V.L., Inrona M., Tognoni G. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2003; 167 (2): 355-66. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00425-2
20. Wu L., Sun D. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14 (4): 375. doi: 10.3390/ijerph14040375
21. Verdier C., Ruidavets J.B., Bongard V., Taraszkiwicz D., Martinez L.O., Elbaz M., Ferrières J., Perret B. Association of hepatic lipase -514T allele with coronary artery disease and ankle-brachial index, dependence on the lipoprotein phenotype: the GENES study. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e67805. doi: 10.1371/journal.pone.0067805
22. Posadas-Sánchez R., Ocampo-Arcos W.A., López-Urbe Á.R., Posadas-Romero C., Villarreal-Molina T., León E.Á., Pérez-Hernández N., Rodríguez-Pérez J.M., Cardoso-Saldaña G., Medina-Urrutia A., Vargas-Alarcón G. Hepatic lipase (LIPC) C-514T gene polymorphism is associated with cardiometabolic parameters and cardiovascular risk factors but not with fatty liver in Mexican population. *Exp Mol Pathol.* 2015; 98 (1): 93-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.12.010
23. Du Y., Li S., Cui C.J., Zhang Y., Yang S.H., Li J.J. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. *J Transl Med.* 2016; 14 (1): 276. doi: 10.1186/s12967-016-1032-4
24. Reijnders E., Bossuyt P., Jukema J.W., Ruhaak L.R., Romijn F., Szarek M., Trompet S., Bhatt D., Bittner V., Diaz R., Fazio S., Stevanovic I., Goodman S., Harrington R., White H., Steg P.G., Schwartz G., Cobbaert C. Multiplex Apolipoprotein Panel Improves Cardiovascular Event Prediction and Cardiovascular Outcome by Identifying Patients Who Benefit From Targeted PCSK9 Inhibitor Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.322336
25. Gagnon E., Gill D., Bourgault J., Gobeil É., Mitchell P.L., Girard A., Paulin A., Couture C., Bossé Y., Thériault S., Mathieu P., Vohl M.C., Tchernof A., Ray K.K., Kastelein J.J.P., Arsenault B.J. RNA interference versus antibody-based PCSK9 inhibition for the prevention of cardiovascular disease: a drug-target Mendelian randomization study. *Cardiovasc Res.* 2025; 121 (7): 1066-1075. doi: 10.1093/cvr/cvaf078

REFERENCES

1. Khryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025; 45 (4): 253–261. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20250427
2. Hryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Polymorphic variants of LEP and LEPR genes in patients with myocardial infarction: association with serum leptin

- and its soluble receptor levels. *Russian Medical Inquiry*. 2024; 8 (1): 4–8. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1
3. Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Poddubnyak A.O., Ponasenkov A.V., Kashtalov V.V. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2023; 7 (1): 5–12. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12
 4. Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenkov A.V. Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system. *Atherosclerosis*. 2023; 19 (2): 131–139. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X.2023-19-2-131-139
 5. Yin R.X., Wu D.F., Miao L., Aung L.H., Cao X.L., Yan T.T., Long X.J., Liu W.Y., Zhang L., Li M. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:123. doi: 10.1186/1475-2840-11-123
 6. Kang Mro, Sung J. A genome-wide search for gene-by-obesity interaction loci of dyslipidemia in Koreans shows diverse genetic risk alleles. *J Lipid Res*. 2019; 60 (12): 2090-2101. doi: 10.1194/jlr.P119000226
 7. Kim D., Highland H.M., Smit R.A.J., Hysong M.R., Buchanan V.L., Young K.L., Zhao C., Spracklen C.N., Kilpeläinen T.O., Guo B., Darst B.F., Cai Y., Wang Z., Lundin J., Berndt S.I., Manson J.E., Marouli E., Lange L., Lange E., Fornage M., Gignoux C.R., Haiman C.A., Rich S.S., Buyske S., Loos R.J.F., Kooperberg C., Peters U., Avery C.L., Gordon-Larsen P., Graff M., Raffield L.M., North K.E. Genetic underpinnings of the heterogeneous impact of obesity on lipid levels and cardiovascular disease. *Genome Med*. 2025; 17 (1): 113. doi: 10.1186/s13073-025-01522-9
 8. Khera A.V., Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet*. 2017; 18 (6): 331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160
 9. Taha M., Ibrahim M.M.M., Sedrak H. Association of epistatic effects of MTHFR, ACE, APOB, and APOE gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and unstable angina in Egyptian patients. *Gene*. 2024; 895:147976. doi: 10.1016/j.gene.2023.147976
 10. Suleman S., Ängquist L., Linneberg A., Hansen T., Grarup N. Exploring the genetic intersection between obesity-associated genetic variants and insulin sensitivity indices. *Sci Rep*. 2025; 15 (1):15761. doi: 10.1038/s41598-025-98507-w
 11. Li Y., Li L., Bi L., Xu X., Cheng W., Yu B., Zhang Y. Lipid-associated genetic polymorphisms are associated with FBP and LDL-c levels among myocardial infarction patients in Chinese population. *Gene*. 2018; 676: 22-28. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.016
 12. Sukhanov S., Higashi Y., Shai S.Y., Snarski P., Danchuk S., D'Ambra V., Tabony M., Woods T.C., Hou X., Li Z., Ozoe A., Chandrasekar B., Takahashi S.I., Delafontaine P. SM22 α (Smooth Muscle Protein 22- α) Promoter-Driven IGF1R (Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor) Deficiency Promotes Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (10): 2306-2317. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311134
 13. Lee W.S., Abel E.D., Kim J. New Insights into IGF-1 Signaling in the Heart. *Physiology (Bethesda)*. 2024; 39 (5): 0. doi: 10.1152/physiol.00003.2024
 14. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., Zhao Q. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e104608. doi: 10.1371/journal.pone.0104608
 15. Shao A., Shi J., Liang Z., Pan L., Zhu W., Liu S., Xu J., Guo Y., Cheng Y., Qiao Y. Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022; 22 (1): 126. doi: 10.1186/s12872-022-02566-0
 16. Semaev S., Shakhtshneider E., Shcherbakova L., Orlov P., Ivanoshchuk D., Malyutina S., Gafarov V., Voevoda M., Ragino Y. Association of Common Variants of APOE, CETP, and the 9p21.3 Chromosomal Region with the Risk of Myocardial Infarction: A Prospective Study. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (13): 10908. doi: 10.3390/ijms241310908
 17. Arshad M., Iqbal R., Raza M., Bashir R., Ahmed T., Parveen A. Association of APO B gene polymorphisms with the development of myocardial infarction in Pakistani population. *Gene*. 2024; 896: 148052. doi: 10.1016/j.gene.2023.148052
 18. Coto E., Lorca R., Rodríguez-Reguero J., Martín M., Pascual I., Avanzas P., Cuesta-Llavona E., Vázquez-Coto D., Díaz-Corte C., Tranche S., Alonso B., Iglesias S., Moris C., Gómez J. The APOB polymorphism rs1801701 A/G (p.R3638Q) is an independent risk factor for early-onset coronary artery disease: Data from a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31 (5): 1564-1568. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.010
 19. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G., Beceiro V.L., Inrona M., Tognoni G. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2003; 167 (2): 355-66. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00425-2
 20. Wu L., Sun D. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14 (4): 375. doi: 10.3390/ijerph14040375
 21. Verdier C., Ruidavets J.B., Bongard V., Taraszkiwicz D., Martinez L.O., Elbaz M., Ferrières J., Perret B. Association of hepatic lipase -514T allele with coronary artery disease and ankle-brachial index, dependence on the lipoprotein phenotype: the GENES study. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e67805. doi: 10.1371/journal.pone.0067805
 22. Posadas-Sánchez R., Ocampo-Arcos W.A., López-Urbe Á.R., Posadas-Romero C., Villarreal-Molina T., León E.Á., Pérez-Hernández N., Rodríguez-Pérez J.M., Cardoso-Saldaña G., Medina-Urrutia A., Vargas-Alarcón G. Hepatic lipase (LIPC) C-514T gene polymorphism is associated with cardiometabolic parameters and cardiovascular risk factors but not with fatty liver in Mexican population. *Exp Mol Pathol*. 2015; 98 (1): 93-8. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.12.010
 23. Du Y., Li S., Cui C.J., Zhang Y., Yang S.H., Li J.J. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. *J Transl Med*. 2016; 14 (1): 276. doi: 10.1186/s12967-016-1032-4
 24. Reijnders E., Bossuyt P., Jukema J.W., Ruhaak L.R., Romijn F., Szarek M., Trompet S., Bhatt D., Bittner V., Diaz R., Fazio S., Stevanovic I., Goodman S., Harrington R., White H., Steg P.G., Schwartz G., Cobbaert C. Multiplex Apolipoprotein Panel Improves Cardiovascular Event Prediction and Cardiovascular Outcome by Identifying Patients Who Benefit From Targeted PCSK9 Inhibitor Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2025. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.322336
 25. Gagnon E., Gill D., Bourgault J., Gobeil É., Mitchell P.L., Girard A., Paulin A., Couture C., Bossé Y., Thériault S., Mathieu P., Vohl M.C., Tchernof A., Ray K.K., Kastelein J.J.P., Arsenaux B.J. RNA interference versus antibody-based PCSK9 inhibition for the prevention of cardiovascular disease: a drug-target Mendelian randomization study. *Cardiovasc Res*. 2025; 121 (7): 1066-1075. doi: 10.1093/cvr/cvaf078

Для цитирования: Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Кашталяп В.В. Особенности межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов липидного и углеводного обмена, ассоциированных с развитием инфаркта миокарда у пациентов с ожирением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(1): 41-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-41-50

То cite: Khutornaya M.V., Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitisky M.Yu., Kashtalov V.V. Gene-gene interactions of polymorphic locuses of lipid and carbohydrate metabolism genes associated with the myocardial infarction risk in patients with obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(1): 41-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-1-41-50