

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СВЯЗЬ РЯДА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ЕВРОПЕОИДОВ НОВОСИБИРСКАП.С. Орлов^{1,2}, Н.Г. Ложкина³, В.Н. Максимов^{1,2,3}, А.Д. Куимов³,
С.К. Малютина^{1,3}, М.И. Воевода^{1,2,3}¹ ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1² ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2³ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования: изучение ассоциации восьми однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) России с инфарктом миокарда в группах до 55 лет и старше. **Материал и методы:** Группа больных, всего 160 человек (113 мужчин и 47 женщин) – пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), поступившие в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 в 2009–2010 гг. Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). В нее было включено 420 человек без признаков ИМ (270 мужчин, 150 женщин). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. Исследовались следующие ОНП: rs499818, rs619203, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. **Результаты.** Для rs1333049 показана ассоциация с ИМ: СС ОШ = 2,05 (95 % ДИ 1,35–3,12; $p = 0,001$, СС vs СТ+ТТ) и СТ ОШ = 0,59 (95 % ДИ 0,37–0,93; $p = 0,023$; СТ vs СС+ТТ) в общей группе. В обеих возрастных группах эта ассоциация подтвердилась: СС ОШ = 2,92 (95 % ДИ 1,39–6,16; $p = 0,006$; СС vs СТ+ТТ) для младшей и СС ОШ = 1,77 (95 % ДИ 1,05–2,97; $p = 0,035$; СС vs СТ+ТТ) для старшей групп. Для rs4804611 показана предрасполагающая роль по отношению к ИМ АА ОШ=1,63 (95 % ДИ 1,03–2,45; $p = 0,04$; АА vs АГ+ГГ) в старшей возрастной группе, для остальных ОНП статистически достоверных данных получено не было. **Выводы.** Подтверждена ассоциация rs1333049 (хр. 9) с инфарктом миокарда независимо от возраста, а также показана ассоциация rs4804611 в группе старше 55 лет.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ОНП, rs1333049, rs4804611.

Орлов Павел Сергеевич – младший научный сотрудник, e-mail: orlovpavel86@gmail.com
Ложкина Наталья Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии
Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru
Куимов Андрей Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии
Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф. зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com
Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) является одной из основных причин смерти в экономически развитых странах. В федеральной программе «Здоровье» проблеме заболеваемости и смертности от ИМ отведено одно из основных значений, так как ее решение может существенно повысить качество и продолжительность жизни населения Российской Федерации. Кроме того, в последнее время наблюдается тенденция к омоложению инфаркта миокарда. Еще недавно лица молодого возраста относились к группе низкого сердечно-сосудистого риска. Сейчас же наблюдается серьезный рост числа больных молодого возраста с острым коронарным синдромом [1]. Стоит добавить, что у большинства пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС) она представлена ИМ с высоким уровнем догоспитальной летальности [2]. Также известно, что в общем ИБС и инфаркт миокарда в частности могут иметь различные причины в молодом и старшем возрасте. Так, для ИБС в молодом возрасте считается большим вклад генетических факторов риска, таких как, например, мутации в генах гемостаза, приводящие к повышенной свертываемости крови, или мутации в генах семейной гиперхолестеринемии [3]. Для лиц старшей возрастной группы основными факторами риска принято считать средовые факторы, такие как низкая физическая активность, курение, алкоголь, высокий уровень сахара в плазме крови (сахарный диабет), загрязнение окружающей среды и др. [2]. Для многих однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), выявленных до эры полногеномных исследований, уже был проведен анализ ассоциаций в различных возрастных группах, в то время как для новых ОНП такая работа не велась.

Целью исследования является изучение ассоциации с ИМ в группах до 55 лет и старше восьми ОНП (rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROSI*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу больных составили пациенты с инфарктом миокарда, поступившие в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 (2009–2010 гг.), всего 160 человек (113 мужчин и 47 женщин). Контрольная группа из 420 человек без признаков ИМ (270 мужчин, 150 женщин), сформированная на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей

Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [4]. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROSI*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*. Исходя из литературных данных, инфаркт миокарда, развившийся до 55 лет, классифицировался нами как инфаркт миокарда с ранним началом [5].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в группе больных ИМ и контрольной группе, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). В случае четырехпольных таблиц при сравнении выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все результаты, полученные в рамках исследования, приведены в табл. 1–3.

Полиморфизм rs17465637 гена *MIA3* расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q41). Ассоциации rs17465637 с ИМ нами не обнаружено как в общей выборке, так и при разделении по возрасту. Хотя ранее в нескольких исследованиях была показана ассоциация этого ОНП с ИБС и ИМ в Западной Европе [6], с ИМ в Японии [7], с ранним началом ИМ [8]. Кроме того, в двух проведенных метаанализах были получены результаты, указывающие на ассоциацию rs17465637 с развитием ССЗ [9, 10]. В то же время в части работ ассоциация не получила подтверждения [11–13]. Этот ОНП не показал связи ни в одном из проведенных в России исследований [14–17].

Полиморфизм rs619203 гена *ROSI* расположен на длинном плече 6-й хромосомы (6q22). Замена G на C в положении 6885 нуклеотидной последовательности приводит к замене C [Cys] на S [Ser] в положении 2229 аминокислотной

Таблица 1

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе (все возраста)

ОНП	Генотип	Контрольная группа		Инфаркт миокарда		ОШ (ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	30	7,4	13	8,2	1,12 (0,57–2,21)	0,727
	CA	167	41	63	39,6	0,94 (0,65–1,37)	0,776
	CC	210	51,6	83	52,2	1,02 (0,71–1,48)	0,486
rs619203	CC	26	6,5	15	9,8	1,55 (0,8–3,02)	0,132
	CG	174	43,8	70	45,8	1,08 (0,74–1,57)	0,702
	GG	197	49,6	68	44,4	0,81 (0,56–1,18)	0,296
rs4804611	AA	226	54,1	95	59,7	1,26 (0,87–1,83)	0,225
	AG	173	41,4	58	36,5	0,81 (0,56–1,18)	0,297
	GG	19	4,5	6	3,8	0,82 (0,32–2,1)	0,442
rs2549513	AC	228	69,2	101	63,5	0,98 (0,66–1,44)	0,921
	AC	116	27,6	51	32,1	0,98 (0,66–1,46)	1
	CC	12	2,9	7	4,4	1,32 (0,51–3,42)	0,615
rs1376251	CC	214	51,6	73	46,2	0,81 (0,56–1,17)	0,263
	CT	163	39,3	66	41,8	1,11 (0,76–1,61)	0,633
	TT	38	9,2	19	12	1,36 (0,76–2,43)	0,348
rs1330049	CC	75	18	49	31	2,05 (1,35–3,12)	0,001
	GC	230	55,1	81	51,3	0,85 (0,59–1,23)	0,453
	GG	112	26,9	28	17,7	0,59 (0,37–0,93)	0,023
rs499818	AA	32	7,6	8	5,1	0,65 (0,3–1,46)	0,359
	AG	147	35	52	33,3	0,93 (0,63–1,37)	0,768
	GG	241	57,4	96	61,5	1,12 (0,82–1,73)	0,393

Таблица 2

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе (до 55 лет)

ОНП	Генотип	Контрольная группа		Инфаркт миокарда		ОШ (ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	8	7,3	5	9,1	1,26 (0,39–4,06)	0,762
	CA	45	41,3	26	47,3	1,28 (0,66–2,45)	0,507
	CC	56	51,4	24	43,6	0,73 (0,38–1,41)	0,733
rs619203	CC	10	9,6	6	9	1,2 (0,41–3,5)	0,783
	CG	47	45,2	20	37,7	0,74 (0,37–1,45)	0,398
	GG	47	45,2	27	50,9	1,26 (0,65–2,44)	0,505
rs4804611	AA	69	63,3	29	52,7	0,65 (0,34–1,25)	0,238
	AG	37	33,9	23	41,8	1,4 (0,72–2,72)	0,391
	GG	3	2,8	3	5,5	2,04 (0,4–10,45)	0,404
rs2549513	AC	79	71,8	32	56,4	0,55 (0,28–1,08)	0,113
	AC	28	25,5	22	41,8	1,95 (0,98–3,89)	0,072
	CC	3	2,7	1	1,8	0,66 (0,07–6,5)	1
rs1376251	CC	53	47,7	23	42,6	0,81 (0,42–1,56)	0,62
	CT	47	42,3	26	48,1	1,26 (0,66–2,43)	0,508
	TT	11	9,9	5	9,3	0,93 (0,31–2,82)	1
rs1330049	CC	18	16,4	20	36,4	2,92 (1,39–6,16)	0,006
	GC	59	53,6	27	49,1	1,32 (0,71–2,48)	0,424
	GG	33	30	8	14,5	0,48 (0,2–1,11)	0,086
rs499818	AA	12	10,7	1	1,9	0,16 (0,02–1,29)	0,064
	AG	40	35,7	18	34,6	0,95 (0,48–1,9)	1
	GG	60	53,6	33	63,5	1,51 (0,77–2,96)	0,31

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе (старше 55 лет включительно)

ОНП	Генотип	Контрольная группа		Инфаркт миокарда		ОШ (ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	22	7,4	8	7,8	1,07 (0,46–2,48)	0,831
	CA	122	40,9	37	36,3	0,82 (0,52–1,31)	0,415
	CC	154	51,7	57	55,9	1,18 (0,75–1,86)	0,492
rs619203	CC	16	5,5	9	9,2	1,75 (0,75–4,1)	0,232
	CG	127	43,3	49	50	1,31 (0,83–2,07)	0,291
	GG	150	51,2	40	40,8	0,66 (0,41–1,05)	0,081
rs4804611	AA	157	50,8	64	62,7	1,63 (1,03–2,58)	0,04
	AG	136	44	35	34,3	0,67 (0,42–1,06)	0,105
	GG	16	5,2	3	2,9	0,56 (0,16–1,95)	0,428
rs2549513	AC	209	68,3	68	66,7	1 (0,62–1,6)	1
	AC	88	28,8	29	28,4	0,98 (0,6–1,62)	1
	CC	9	2,9	5	4,9	1,7 (0,56–5,2)	0,353
rs1376251	CC	161	53	50	49	0,85 (0,55–1,34)	0,495
	CT	116	38,1	38	37,3	0,96 (0,61–1,53)	0,907
	TT	27	8,9	14	13,7	1,63 (0,82–3,25)	0,184
rs1330049	CC	57	18,6	29	28,7	1,77 (1,05–2,97)	0,035
	GC	171	55,7	52	51,5	0,84 (0,54–1,32)	0,49
	GG	79	25,7	20	19,8	0,71 (0,41–1,24)	0,284
rs499818	AA	20	6,5	7	6,9	1,06 (0,44–2,59)	1
	AG	107	34,7	33	32,4	0,9 (0,56–1,45)	0,718
	GG	181	58,8	62	60,8	1,09 (0,69–1,72)	0,73

последовательности. Нами для rs619203 гена *ROS1* не было показано каких-либо статистически значимых взаимосвязей. В Греции в исследовании случай-контроль ассоциации с ИБС rs529038 (Asp2213Asn) не нашли [18]. Кроме того, не обнаружили ассоциации с ИМ rs619203 в Германии [19] и США [20]. Тогда как в более раннем трехэтапном исследовании, выполненном в США, показана ассоциация этого ОНП с ИМ [21]. В российских популяциях установлена связь только с нефатальным инфарктом миокарда в ретроспективном эпидемиологическом исследовании [16], но не с поражением коронарных артерий, и в исследованиях случай-контроль на клиническом материале (Красноярск, Новосибирск) [14, 15, 17].

Полиморфизм rs4804611 гена *ZNF627* расположен на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Ассоциации rs4804611 с ИМ нами не обнаружены в общей и младшей возрастной группе, в то же время в старшей возрастной группе для генотипа AA ОШ=1,63 (95 % ДИ 1,03–2,45; $p = 0,04$ AA vs AG+GG). В Германии

[19] и США [20] не обнаружили ассоциации rs4804611 с ИМ. Хотя в более раннем трехэтапном исследовании, выполненном в США, показана ассоциация этого ОНП с ИМ [21]. В Японии в 2008 г. также подтвердилась эта ассоциация [22]. Ранее ни в одном из проведенных в России исследований этот ОНП не показал связи с ИМ и поражением коронарных сосудов [14–17].

Полиморфизм rs2549513 расположен на 16-й хромосоме. Согласно данным Фрамингемского исследования этот ОНП ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [23]. В нашем исследовании rs2549513 не показал каких-либо ассоциаций с ИМ как в общей группе, так и в отдельных возрастных группах. Для этого ОНП в России была обнаружена связь с поражением коронарных сосудов [15], но не с инфарктом миокарда [14, 16, 17].

Полиморфизм rs1376251 гена *TAS2R50* расположен на коротком плече 12-й хромосомы (12p13.2). Замена G на A в положении 660 нуклеотидной последовательности приводит к за-

мене С [Cys] на Y [Tyr] в положении 203 аминокислотной последовательности белка вкусового рецептора 2-го типа TAS2R50. Оценка механизмов влияния замены нуклеотидов в цепи ДНК усложняется тем, что согласно базе данных NCBI Reference Assembly этот ОНП входит в последовательности генов *PRR4* (MIM 609607) и *PRH1* (MIM 168730). В результате исследования нами не выявлена связь данного ОНП с предрасположенностью к инфаркту миокарда. В Германии [19] и США [20] не обнаружили ассоциации rs1376251 с ИМ. Хотя в более раннем трехэтапном исследовании, выполненном в США, показана ассоциация этого ОНП с ИМ [21]. В российских исследованиях данный полиморфный локус не проявлял значимых ассоциаций с инфарктом миокарда и поражением коронарных артерий [15–17], кроме исследований случай-контроль на клиническом материале, проведенном в Новосибирске (rs1376251 ассоциирован с развитием ИМ, ТТ ОШ = 0,22 (95 % ДИ 0,05–0,91; $p = 0,02$ ТТ vs СС+СТ) [14]. Ранее установили, что этот ОНП может влиять на вкусовые пристрастия человека, в том числе и на потребление алкоголя [24]. По нашему мнению, этот факт может объяснить влияние rs1376251 на развитие инфаркта миокарда.

Полиморфизмы rs10757278 и rs1333049, расположенные на 9-й хромосоме, в нашем исследовании были полностью сцеплены. Вследствие этого нами проанализирован один из них, а именно rs1333049. Данный ОНП показал связь с развитием инфаркта миокарда как в общей группе СС ОШ = 2,05 (95 % ДИ 1,35–3,12; $p = 0,001$ СС vs СТ+ТТ) и СТ ОШ = 0,59 (95 % ДИ 0,37–0,93; $p = 0,023$ СТ vs СС+ТТ), так и в обеих возрастных группах (СС ОШ = 2,92 (95 % ДИ 1,39–6,16; $p = 0,006$ ССvsСТ+ТТ) для младшей и СС ОШ = 1,77 (95 % ДИ 1,05–2,97; $p = 0,035$ СС vs СТ+ТТ) для старшей группы). Таким образом, нами не было найдено существенных отличий в старшей и младших возрастных группах. Этот вывод хорошо согласуется с ранее полученными данными об отсутствии возрастных отличий в красноярском исследовании [17]. По данным К.Л. Ellis и соавт. [19], этот ОНП ассоциирован с ранним началом ИБС. А согласно результатам, полученным I. Vuyschaert с соавт. [25], — еще и с повторным ИМ и сердечной смертью после острого коронарного синдрома. При сравнении наших данных с ранее полученными для российской популяции наблюдается полное согласованность результатов, так как во всех исследованиях rs1333049 был ассоциирован с инфарктом миокарда [14–17, 26].

Полиморфизм rs499818 расположен на 6-й хромосоме. Для него нами не было показано каких-либо статистически значимых ассоциаций с ИМ. Согласно данным Фрамингемского исследования этот ОНП ассоциирован с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИМ, инсульт, фатальная ИБС) [23]. Ранее на российской популяции данный полиморфизм показал ассоциацию с поражением коронарных артерий [15] и нефатальным инфарктом миокарда в ретроспективном эпидемиологическом исследовании [16]. Тогда как в исследованиях случай-контроль на клиническом материале (Красноярск, Новосибирск) связь с инфарктом миокарда подтверждена не была [14, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе подтверждена ассоциация rs1333049 (хр. 9) с инфарктом миокарда независимо от возраста, а также показана ассоциация rs4804611 в группе старше 55 лет.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа частично поддержана: бюджетными проектами № 0324-2016-0002 и № 0120.0502961, грантами фонда Wellcome Trust (064947/ Z/01/Z и WT081081A1A) и Национального Института возраста США (1R01AG23522-01).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.** Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–10.
2. **Гафаров В.В., Громова Е.А., Гафарова А.В. и др.** Инфаркт миокарда и стресс на работе и в семье: 10-летний риск возникновения в открытой популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование в рамках программы ВОЗ «MONICA-PYCHOSOCIAL») // Кардиология. 2011. № 3. С. 10–16.
3. **Incalcaterra E., Hoffmann E., Averna M.R., Caimi G.** Genetic risk factors in myocardial infarction at young age // *Minerva Cardioangiol.* 2004. Vol. 52, N 4. P. 287–312.
4. **Смит К., Калко С., Кантор Ч.** Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 58–94.
5. **González P., Alvarez R., Batalla A. et al.** Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction // *Genes Immun.* 2001. Jun. Vol. 2, N 4. P. 191–195.
6. **Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al.** Genome-wide association analysis of coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 257. P. 443–453.

7. **Hiura Y., Fukushima Y., Yuno M. et al.** Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population // *Circ. J.* 2008. Aug. Vol. 72, N 8. P. 1213–1217.
8. **Myocardial Infarction Consortium Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants** // *Nat. Genet.* 2009. Mar. Vol. 41, N 3. P. 334–341.
9. **He Q.C., Hu Y.Y., Zhang Q.P. et al.** A meta-analysis of three identified single nucleotide polymorphisms at 1p13.3 and 1q41 and their associations with lipid levels and coronary artery disease // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017. Jan. Vol. 33, N 1. P. 1–10.
10. **Li X., Huang Y., Yin D.** Meta-analysis identifies robust association between SNP rs17465637 in MIA3 on chromosome 1q41 and coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2013. Nov. Vol. 231, N 1. P. 136–140.
11. **Bressler J., Folsom A.R., Couper D.J. et al.** Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Jan. 1; Vol. 171, N 1. P. 14–23.
12. **Haver V.G., Verweij N., Kjekshus J.** The impact of coronary artery disease risk loci on ischemic heart failure severity and prognosis: association analysis in the COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure (CORONA) // *BMC Med. Genet.* 2014. Dec. Vol. 21, N 15. P. 140.
13. **Shahid S.U., Shabana, Cooper J.A.** Genetic risk analysis of coronary artery disease in Pakistani subjects using a genetic risk score of 21 variants // *Atherosclerosis.* 2017. Jan. 22. Vol. 258. P. 1–7.
14. **Орлов П.С., Максимов В.Н., Гафаров В.В. и др.** Проверка 8 ОНП на пригодность в качестве маркеров риска развития инфаркта миокарда у жителей Новосибирска // *Атеросклероз.* 2015. Т. 11, № 1. С. 14–19.
15. **Куликов И.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. и др.** Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом // *Бюл. СО РАМН.* 2013. № 4. С. 65–70.
16. **Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др.** Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции // *Вестн. РАМН.* 2012. № 5. С. 24–29.
17. **Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др.** Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // *Кардиология.* 2013. № 7. С. 4–8.
18. **Theodoraki E.V., Nikopentis T., Suhorutsenko J. et al.** ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009. Vol. 47, N 12. P. 1471–1443.
19. **Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M. et al.** A Common Variant at Chromosome 9P21.3 Is Associated with Age of Onset of Coronary Disease but Not Subsequent Mortality // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3, N 3. P. 286–293.
20. **Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al.** Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study // *Am. Heart J.* 2007. Nov. Vol. 154, N 5. P. 969–975.
21. **Shiffman D., Ellis S.G., Rowland C.M. et al.** Identification of four gene variants associated with myocardial infarction // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 77. P. 596–605.
22. **Yamada Y., Kato K., Oguri M. et al.** Genetic risk for myocardial infarction determined by polymorphisms of candidate genes in a Japanese population // *J. Med. Genet.* 2008. Apr. Vol. 45, N 4. P. 216–221.
23. **Larson M.G., Atwood L.D., Benjamin E.J. et al.** Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes // *BMC Med. Genet.* 2007. Sep. Vol. 19, N 8. Suppl. 1. P. S5.
24. **Schembre S.M., Cheng I., Wilkens L.R. et al.** Variations in bitter-taste receptor genes, dietary intake, and colorectal adenoma risk // *Nutr. Cancer.* 2013. Vol. 65, N 7. P. 982–990.
25. **Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al.** A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 9. P. 1132–1141.
26. **Goncharova I.A., Makeeva O.A., Golubenko M.V.** Genes for Fibrogenesis in the Determination of Susceptibility to Myocardial Infarction // *Mol. Biol. (Mosk).* 2016. Jan-Feb. Vol. 50, N 1. P. 94–105.

CONTACT ROS1, TAS2R50, ZNF627, MIAF3 GENES AND 16Q23.1, 6P24, 9P21
CHROMOSOMAL REGIONS WITH MYOCARDIAL INFARCTION
IN CAUCASIANS OF NOVOSIBIRSK IN TWO AGE GROUPS

P.S. Orlov^{1,2}, N.G. Lozhkina³, V.N. Maksimov^{1,2,3}, A.D. Kuimov³, S.K. Malyutina^{1,3}, M.I. Voevoda^{1,2,3}

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² National Research Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

³ Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Aim: Investigate relations of 8 SNPs with myocardial infarction in groups of up to 55 years and after 55 years. **Methods:** The group of patients with myocardial infarction, arrived in the intensive care unit City Clinical Hospital № 1 (2009–2010 gg.) 160 people (113 men and 47 women). The control group was formed based on the sample of population 45–69 year old residents of the October and the Kirov district of Novosibirsk (9.400 people), which was collected by Institute of Internal Medicine SB RAMS during the work on the international project HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). It included 420 people with no signs of myocardial infarction (men 270, women 150). Genomic DNA was isolated from venous blood by phenol-chloroform extraction. SNP of gene were tested by RT-PCR according to the protocol of the manufacturer (TaqMan Probes, Applied Biosystems, USA) on the device ABI 7900HT. In a study following SNPs were taken: rs499818, rs619203, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. **Results:** For rs1333049 were shown an association with MI: SS OR = 2.05 (95 % CI 1.35–3.12 $p = 0.001$, CC vs CT + TT) and PT OR = 0.59 (95 % CI 0.37–0.93; $p = 0.023$; CT vs CC + TT) in the group. In both age groups, an association has been confirmed: SS OR = 2.92 (95 % CI 1.39–6.16; $p = 0.006$; CC vs CT + TT) for junior and SS OR = 1.77 (95 % CI 1.05–2.97; $p = 0.035$; CC vs CT + TT) and senior groups. For rs4804611 shows a predisposing role in relation to MI AA OR = 1.63 (95 % CI, 1.03–2.45; $P = 0.04$; AA vs AG + GG) in the older age group, for the remaining SNPs statistically valid data has been received. **Conclusions:** Thus in this study were confirmed by rs1333049 association (hr. 9) with myocardial infarction, regardless of age, as well as shows the association of rs4804611 in the group over 55 years.

Keywords: myocardial infarction, SNP, rs1333049, rs4804611.

Статья поступила 19 апреля 2017 г.,
принята в печать 25 апреля 2017 г.