

В.Н. Максимов^{1,3}, И.В. Куликов^{1,2}, П.С. Орлов², В.В. Гафаров¹, С.К. Малютин^{1,3},
А.Г. Ромашенко², М.И. Воевода^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии» СО РАМН, Новосибирск

² Учреждение Российской академии наук «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск

³ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции

Цель исследования — проверить однонуклеотидные полиморфизмы, идентифицированные в недавних полногеномных ассоциативных исследованиях, на пригодность в качестве маркеров риска развития инфаркта миокарда в сибирской популяции. Группа больных инфарктом миокарда и контрольная группа (соотношение 1:2) были сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Новосибирска (9400 человек), созданной в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). В исследование было включено 200 больных инфарктом миокарда (129 мужчин, 71 женщина), контрольную группу составили лица без инфаркта (420 человек), сопоставимые по половым и возрастным различиям. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол–хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали посредством ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT. В исследование были включены следующие однонуклеотидные полиморфизмы: rs28711149, rs499818, rs619203, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. Для 4 из 9 исследованных однонуклеотидных полиморфизмов была подтверждена их ассоциация с инфарктом миокарда: rs1333049 (хр. 9), rs10757278 (хр. 9), rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1. С частотой сердечных сокращений были взаимосвязаны полиморфизмы rs1333049 и rs10757278, с уровнем глюкозы — rs619203, rs28711149 и rs1376251, с содержанием общего холестерина и индексом атерогенности плазмы — rs28711149. Впервые на российской популяции реплицированы результаты GWAS с инфарктом миокарда ОНП rs619203, rs499818, rs1333049 и rs10757278. Эти генетические маркеры могут использоваться для оценки риска развития инфаркта миокарда на российской популяции.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полногеномное исследование, однонуклеотидный полиморфизм, rs28711149, rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637.

V.N. MAKSIMOV^{1,3}, I.V. KULIKOV^{1,2}, P.S. ORLOV², V.V. GAFAROV¹, S.K. MALYUTINA^{1,3},
A.G. ROMASCHENKO², M.I. VOEVODA^{1,2}

¹ Institute of Internal medicine SB RAMS, Novosibirsk

² Institute of Cytology and Genetics SD RAS, Novosibirsk

³ Novosibirsk State Medical University, department of medical genetics

Evaluation of association between 9 genetic polymorphism and myocardial infarction in the Siberian population

Aim: to evaluate association between genetic polymorphism (SNPs) and myocardial infarction (identified in recent GWAS) as markers of high risk of myocardial infarction (MI) in Siberian population. Patients were divided into 2 groups — MI patients and control group (ratio 1:2) and presented the sample of population of Novosibirsk (9400 patients, 45–69 years) within international project HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). 200 patients with MI (129 men, 71 women) were included. Control group — individuals without MI (420) matched for age and sex. Genomic DNA was extracted from venous blood by phenol–chloroform extraction. Gene polymorphism of genes tested by real-time PCR according to protocol (probes TaqMan, Applied Biosystems, USA) with the use of ABI 7900HT. The following SNPs were studied: rs28711149, rs499818, rs619203, rs10757278 and rs1333049 (hr. 9), rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. The association of SNP and MI was confirmed for 4 of 9 studied SNPs: rs1333049 (hr. 9), rs10757278 (hr. 9), rs499818 (hr. 6), rs619203 gene ROS1. Heart rate was associated with rs1333049 and rs10757278. Glucose level was associated with rs619203, rs28711149 and rs1376251. Total cholesterol and atherogenic index was associated with rs28711149. For the first time in Russian population the associations of GWAS with myocardial infarction SNPs was detected for rs619203, rs499818, rs1333049 and rs10757278. These genetic markers can be used for assessing the risk of myocardial infarction in Russian population.

Key words: myocardial infarction, GWAS, SNP, rs28711149, rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637.

Введение

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смерти в развитых странах. До недавнего времени изучение вклада наследственности в развитие ИБС как мультифакториального заболевания выполнялось в основном в рамках ассоциативных исследований. Для анализа обычно отбирали однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в функционально значимых генах числом от единичных до нескольких десятков или сотен. Один из существенных недостатков такого подхода заключается в исключении из анализа участков ДНК, содержащих неидентифицированные гены, а также генов, продукты которых, по современным представлениям, не участвуют в развитии заболевания. В последние годы в мире благодаря быстрому совершенствованию технологий массового генотипирования получили распространение полногеномные ассоциативные исследования. В ведущих мировых журналах опубликован ряд результатов работ, посвященных идентификации новых генетических маркеров, ответственных за наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и их факторам риска, выполненных на уровне полногеномного анализа [1–4]. Принципиальными общими особенностями этих исследований является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования (как правило высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров). В частности, выполнен полногеномный анализ на Фремингемской когорте. Фремингемское исследование является одним из первых эталонных крупномасштабных эпидемиологических когортных проектов, направленных на динамическое наблюдение за распространенностью ССЗ в популяции, оценку их взаимосвязи с различными факторами риска. С помощью чипа, позволяющего проанализировать 100 000 генетических маркеров, были изучены их ассоциации с инфарктом миокарда (ИМ) [2], артериальной гипертензией (АГ), липидными нарушениями, поведенческими характеристиками, биохимическими показателями, функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, антропометрическими факторами риска, нарушениями углеводного обмена и т.д. В результате в частных случаях (ИМ) было обнаружено совпадение с результатами других полногеномных исследований, однако большая половина обнаруженных ассоциаций является принципиально новой и требует воспроизведения на независимых выборках. Таким образом, можно констатировать, что исследование генетической компоненты предрасположенности к распространенным заболеваниям переходит в принципиально новую фазу — систематической и плановой идентификации информативных генетических маркеров [5–8]. В свою очередь, эта информация создает новую базу для работ в области фармакологии, профилактики и диагностики.

Для России развитие исследований в области генетики распространенных заболеваний до мирового уровня с использованием технологий полногеномного анализа или репликации наиболее важных опубликованных ассо-

циаций представляется крайне актуальным. Это обусловлено как необходимостью адекватного участия российских специалистов в общемировом научном процессе, так и потребностью выявления популяционной специфичности вклада генетических факторов в формирование предрасположенности к распространенным заболеваниям, на которую оказывают влияние внешнесредовые факторы в российской популяции. Последнее обстоятельство можно считать принципиальным, поскольку оно определяет правомочность имеющегося в настоящее время безоговорочного перенесения на нашу популяцию закономерностей развития патологических процессов, установленных при изучении популяций, проживающих в существенно отличных условиях и разработанных на их основе диагностических и лечебных рекомендаций. В последнее время мировая медицинская наука накапливает все больше данных, свидетельствующих о возможности выраженной популяционной и этнической специфичности этиологии и патогенеза распространенных заболеваний.

В связи с этим важное направление генетического анализа распространенных заболеваний, актуальное для российской популяции, — это проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа в других странах. Данная задача может быть быстро решена с использованием существующих высокоэффективных методов генотипирования.

Материалы и методы

Группа больных ИМ и контрольная группа (подобранная по полу и возрасту, соотношение 1:2) были сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), в рамках участия НИИ терапии СО РАМН в международном проекте HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала оценку следующих характеристик: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, курение, потребление алкоголя (частота и типичная доза), уровень физической активности, оценка липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на наличие стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях. Выборка больных ИМ — 200 человек (129 мужчин, 71 женщина), контрольная выборка без признаков ИМ — 420 человек (270 мужчин, 150 женщин). При формировании группы больных использовали эпидемиологические критерии ИМ (регистр ИМ, программа ВОЗ MONICA [9]) на основании кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и документированного ИМ в анамнезе: определенный ИМ (М.К. 1-1-1-2-7), возможный ИМ (М.К. 1-2-8-1-3), документированный ИМ в анамнезе [9].

Генотипирование ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [10]. Полиморфизм генов тестировали при помощи ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT. В исследовании были взяты следующие ОНП: *rs28711149* гена

Таблица 1. Краткая информация по однонуклеотидным полиморфизмам, отобраным для анализа

Rs, ген	Хр. лок.	Диагноз	Больные	Контроль	OR	Краткое описание	Ссылка
<i>rs4804611, ZNF627</i>	19p13	MI	413	792	—	США	6
		MI	560	891	1,58	11053 ОНП, США	11
<i>rs2549513</i>	16	MI, CHD death	1345			Framingham Heart Study	7
<i>rs1376251, TAS2R50</i>	12p13	MI	413	792	—	США	6
		MI	445	606	1,75	11053 ОНП, США	11
<i>rs1333049</i>	9p21	MI	589	2,475	1,47	GWAS, Япония	2
		CAD	12004	28949	1,24	Meta-Analysis	4
<i>rs10757278</i>	9p21	CAD and MI	310	560	1,77	США	3
		CAD	611	294	1,29	Южная Корея	5
		CAD			1,28	США	9
<i>rs619203, ROS1</i>	6q22	MI	413	792	—	США	6
		MI	340	346	1,40	11053 ОНП, США	11
<i>rs499818</i>	6	MI, CHD death	1345			Framingham Heart Study	7
<i>rs17465637 MIA3</i>	1q41	CAD	1926	2938	1,2	European, WTCCC	16
		MI	589	2,475	1,45	GWAS, Япония	2
<i>rs1151640 OR13G1</i>	1q44	CHD при FH	2145		1,14	Нидерланды	1
		MI	445	606	1,26	11053 ОНП, США	11
		MI	3657	1211	—	Германия	22

26

OR13G1, rs499818 (хр. 6), *rs619203* гена *ROS1, rs10757278* и *rs1333049* (хр. 9), *rs1376251* гена *TAS2R50, rs2549513* (хр. 16), *rs4804611* гена *ZNF627* и *rs17465637* гена *MIA3*. Они были отобраны по результатам исследований, краткая информация о которых представлена в табл. 1.

Статистический анализ проводили 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 χ^2). Сравнение таких показателей, как рост, масса тела, индекс массы тела, артериальное давление (АД систолическое, диастолическое, пульсовое), частота сердечных сокращений, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, индекс атерогенности, глюкоза крови, у носителей разных генотипов осуществляли после проверки нормальности распределения этих признаков по критерию Колмогорова–Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли с помощью *t*-теста для двух независимых выборок. В случае, если изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения, его сравнение у носителей разных генотипов выполняли посредством теста Краскела–Уоллиса, достоверность различий между двумя генотипическими классами дополнительно проверяли при помощи рангового критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с факторами риска оценивалась с использованием таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты исследования и их обсуждение

Для 4 из 9 исследованных ОНП была подтверждена ассоциация с инфарктом миокарда (табл. 2).

rs10757278, расположенный на хромосоме 9, ассоциирован с ИМ, $p = 0,045$. Носители генотипа GG в 1,5 раза чаще имеют ИМ по сравнению с носителями двух других генотипов, ОШ = 1,5 (95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,02$), для генотипа AG ОШ = 0,7 (95% ДИ 0,5–0,9; $p = 0,02$). *rs10757278* ассоциирован с частотой сердечных сокращений ($p = 0,037$, в тесте Краскела–Уоллиса): у носителей генотипа AA она статистически значимо выше, чем у носителей генотипа AG ($p = 0,011$, в тесте Манна–Уитни). По данным зарубежных авторов, данный ОНП ассоциирован не только с ИМ, ИБС, атеросклерозом периферических артерий, но и с абдоминальной аневризмой аорты, интракраниальной аневризмой, ишемическим инсультом [8, 11, 12].

Второй *rs1333049*, расположенный на хромосоме 9, также ассоциирован с ИМ ($p = 0,003$). Отношение шансов иметь ИМ для носителей генотипа CC повышено почти в 2 раза, ОШ = 1,9 (95% ДИ 1,3–2,9; $p = 0,002$); носительство генотипа CG является протективным фактором в отношении развития ИМ, ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,5–0,9; $p = 0,009$). *rs1333049* ассоциирован с частотой сердечных сокращений ($p = 0,007$, в тесте Краскела–Уоллиса): у носителей генотипа GG она статистически значимо выше, чем у носителей генотипа CG ($p = 0,002$, в тесте Манна–Уитни). По данным Ellis и соавт., этот ОНП ассоциирован с ранним началом ИБС. А согласно результатам Buyschaert и соавт., еще и с повторным ИМ и сердечно-сосудистой смертностью после острого коронарного синдрома [13, 14].

rs28711149, ген *OR13G1 (MIM 611677)* расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q44). Замена А на Т в 137-й нуклеотидной позиции приводит к замене аминокислоты К [Lys] на I [Ile] в 46-й позиции. Ассоциации *rs28711149* с ИМ нами не обнаружено. Неподалеку, в 384-й нуклеотидной позиции, находится *rs1151640*, который также приводит к замене аминокислоты.

В 2005 г. Shiffman et al. установили ассоциацию данного ОНП с ИМ (ОШ =1,26) [15], а в Нидерландах на группе с семейной гиперхолестеринемией была продемонстрирована связь с ИБС [5]. Однако воспроизвести ассоциацию с ИМ в Мюнхене в 2009 г. не удалось [16]. При сравнении средних значений ряда показателей в группах носителей разных генотипов **rs28711149** зафиксирована ассоциация с γ -глутамилтранспептидазой (ГГТ) и отношением окружностей талия/бедр. Средняя активность ГГТ заметно выше у носителей генотипа ТТ (40 ед/л, $p = 0,022$) по сравнению с носителями двух других генотипов АА (34,54 ед/л) и АТ (34,59 ед/л). Отношение окружностей талия/бедр оказалось ниже у носителей гетерозиготного генотипа АТ по сравнению с носителями двух других генотипов ($p = 0,049$). При анализе отдельно в контрольной группе, помимо вышеназванных, выявлены различия средних показателей роста, веса, ХС ЛПНП, пульсового АД между группами носителей разных генотипов **rs28711149**. В контрольной группе у носителей генотипа ТТ оказались выше рост ($p = 0,017$), вес ($p = 0,028$), ГГТ ($p = 0,030$), отношение талия/бедр ($p = 0,029$) по сравнению с носителями генотипа АТ. Кроме того, в контрольной группе у носителей генотипа АА выше пульсовое АД в сравнении с носителями генотипов АТ ($p = 0,046$) и ТТ ($p = 0,017$). Различие обусловлено повышением систолического АД в ряду генотипов ТТ, ТА, АА при одинаковом диастолическом АД. В контрольной группе у носителей гетерозиготного генотипа выше ХС

ЛПНП ($p = 0,037$) по сравнению с носителями двух других генотипов. А такие показатели, как рост ($p = 0,037$), ГГТ ($p = 0,029$), отношение талия/бедр ($p = 0,046$), были ниже у носителей гетерозиготного генотипа при сравнении с носителями двух других генотипов в контрольной группе. При разделении по полу в группе женщин установлены различия между носителями разных генотипов по индексу атерогенности. Так, у женщин-носительниц генотипа АА индекс атерогенности достоверно ниже по сравнению с носительницами двух других генотипов ($p = 0,028$).

rs499818 локализуется в хромосоме 6. ОШ для носителей генотипа АА иметь ИМ равно 0,4 (95% ДИ 0,2–0,9; $p = 0,03$) по сравнению с носителями двух других генотипов. У мужчин из контрольной группы отмечено повышение индекса массы тела (ИМТ) в ряду генотипов GG, AG, AA. У носителей генотипа GG ИМТ оказался достоверно меньше по соотношению к носителям двух других генотипов ($p = 0,028$). Отношение талия/бедр у мужчин из контрольной группы было выше у гетерозигот по сравнению с носителями двух других генотипов ($p = 0,05$). Согласно данным Фрамингемского исследования, этот ОНП ассоциирован с «атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИМ, инсульт, фатальная ИБС)» [2].

rs619203 гена *ROS1* (MIM 165020) расположен на длинном плече хромосомы 6 (6q22). Замена G на C в положении 6885 нуклеотидной последовательности

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов однонуклеотидных полиморфизмов в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		Инфаркт миокарда		p
		n	%	n	%	
<i>rs17465637</i>	AA	30	7,4	20	10,1	
	CA	167	41	80	40,6	
	CC	210	51,6	97	49,3	
<i>rs28711149</i>	ТТ	162	38,8	77	39,1	
	АТ	212	50,8	93	47,2	
	АА	43	10,3	27	13,7	
<i>rs619203</i>	CC	26	6,5	20	10,1	0,050
	CG	174	43,8	68	34,3	
	GG	197	49,6	110	55,6	
<i>rs4804611</i>	AA	226	54,1	107	54	
	AG	173	41,4	81	40,9	
	GG	19	4,5	10	5,1	
<i>rs2549513</i>	AA	228	69,2	140	72,9	
	AC	116	27,6	49	24,6	
	CC	12	2,9	3	1,9	
<i>rs1376251</i>	CC	214	51,6	99	50,5	
	CT	163	39,3	79	40,3	
	TT	38	9,2	18	9,2	
<i>rs1333049</i>	CC	75	18	58	26,6	0,003
	GC	230	55,1	86	43,9	
	GG	112	26,9	52	26,5	
<i>rs10757278</i>	AA	111	26,6	58	29,4	0,036
	AG	229	54,9	88	44,7	
	GG	77	18,5	51	25,9	
<i>rs499818</i>	AA	32	7,6	6	3	0,047
	AG	147	35	82	41,2	
	GG	241	57,4	111	55,8	

приводит к замене С [Cys] на S [Ser] в положении 2229 аминокислотной последовательности. Носители генотипа CG реже встречаются в группе с ИМ по сравнению с группой контроля (ОШ =0,67; 95% ДИ 0,47–0,96; CG vs. CC+GG, $p = 0,027$). В Греции в исследовании «случай–контроль» ассоциации с ИБС *rs529038 (Asp2213Asn)* обнаружено не было [17]. Кроме того, не удалось установить связь с ИМ *rs619203* в Германии [16] и США [1], тогда как в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех этапах была показана ассоциация данного ОНП с ИМ [15]. Результаты исследований ассоциаций *rs619203* с эндогенными показателями в доступной литературе не найдено. В нашей выборке при использовании теста Краскела–Уоллиса выявлена ассоциация генотипов *rs619203* с ростом ($p = 0,048$), объемом бедер ($p = 0,038$) и содержанием глюкозы ($p = 0,037$). У носителей генотипа CC рост оказался выше ($p = 0,042$), а объем бедер ($p = 0,011$), ИМТ ($p = 0,05$), ОХС ($p = 0,019$) и ХС ЛПВП ($p = 0,046$) — меньше, чем в группах носителей двух других генотипов. Пульсовое АД ($p = 0,023$) и глюкоза ($p = 0,016$) достоверно выше в группе носителей генотипа GG по сравнению с группой носителей двух других генотипов. В контрольной группе триглицериды нарастают в ряду генотипов GG, CG, CC.

28

rs1376251 гена *TAS2R50 (MIM 609627)* расположен на коротком плече хромосомы 12 (12p13.2). Замена G на A в положении 660 нуклеотидной последовательности приводит к замене 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)*. Ассоциации *rs1376251* с ИМ без разделения по половому признаку не обнаружено. Однако у женщин-носительниц генотипа СТ отношение шансов иметь ИМ равно 1,8 (95% ДИ 1,1–3,2; $p = 0,03$) по сравнению с носительницами двух других генотипов. В Германии [16] и США [1] не зафиксировали ассоциации *rs1376251* с ИМ, хотя опять же в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех этапах была показана ассоциация этого ОНП с ИМ [15]. Результаты исследований ассоциаций *rs1376251* с эндогенными показателями в доступной литературе не найдено. В нашей выборке в тесте Краскела–Уоллиса присутствует ассоциация генотипов *rs1376251* с содержанием глюкозы ($p = 0,048$). У мужчин с ИМ этот ОНП ассоциирован с ХС ЛПВП ($p = 0,002$). У женщин в контрольной группе выявлена ассоциация с частотой сердечных сокращений ($p = 0,044$), а у женщин с ИМ — с отношением талия/бедра ($p = 0,006$) и концентрацией триглицеридов ($p = 0,014$).

rs2549513 локализован в хромосоме 16. Согласно данным Фрамингемского исследования, этот ОНП ассоциирован с

ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [2]. Связи *rs2549513* с ИМ нами обнаружено не было. Результаты исследований ассоциаций *rs2549513* с эндогенными показателями в доступной литературе не найдено. В нашей выборке в тесте Краскела–Уоллиса установлена взаимосвязь генотипов *rs2549513* с ОХС ($p = 0,042$) и индексом атерогенности ($p = 0,015$); у носителей генотипа AA достоверно ниже оказались уровень глюкозы ($p = 0,020$), ОХС ($p = 0,012$), ХС ЛПНП ($p = 0,049$) и индекс атерогенности ($p = 0,004$) при сравнении с носителями двух других генотипов.

rs4804611, ген *ZNF627*, расположен на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2). Ассоциации *rs4804611* с ИМ и величинами эндогенных показателей нами не обнаружено. В Германии [16] и США [1] связи *rs4804611* с ИМ не установлены, но, как уже было сказано выше, в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех трех этапах была показана ассоциация этого ОНП с ИМ [15]. В Японии в 2008 г. данная ассоциация также не была подтверждена [18].

rs17465637 (ген MIA3) расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q41). ИМТ в контрольной группе мужчин повышается в ряду генотипов CC, AC, AA ($p = 0,046$). Ассоциации *rs17465637* с ИМ нами не обнаружено. Хотя до этого в нескольких исследованиях была показана ассоциация данного ОНП с ИБС и ИМ в Западной Европе [4], с ИМ в Японии [6], с ранним началом ИМ в 10 разных странах мира [19]. Однако, согласно последним результатам большого проспективного исследования, опубликованным в 2010 г., связь данного ОНП с ИМ установить все же не удалось [20].

Следующим этапом этой масштабной работы могут стать, как минимум, два направления: воспроизведение результатов на проспективном материале когорты НАPIEE и изучение блоков сцепления в местах расположения ОНП с последующей идентификацией генов, а также исследование ОНП, вовлеченных в патогенез ИМ.

Заключение

Впервые на российской популяции реплицированы результаты GWAS с инфарктом миокарда ОНП *rs619203*, *rs499818*, *rs1333049* и *rs10757278*. Данные генетические маркеры могут использоваться для оценки риска развития инфаркта миокарда в российской популяции.

Благодарности

Работа частично поддержана грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и WT081081AIA) и Национального Института по проблемам старения США (1R01AG23522-01).

REFERENCES

- 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; 154 (5): 969–975.
- 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; 8 (1): 5.
- Ozaki K., Tanaka T. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction. *Methods Mol. Med.* 2006; 128: 173–180.
- Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 2357: 443–453.
- Van der Net J.B., Oosterveer D.M., Versmissen J. et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (18): 2195–2201.
- 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; 72 (8): 1213–1217.

7. Schunkert H., Gotz A., Braund P. et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*. 2008; 117 (13): 1675–1684.
8. Shen G.Q., Li L., Rao S. et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (2): 360–365.
9. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Ed. by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project). *WHO, Geneva*. 2003. 237.
10. Smith K., Kalqo S., Kantor Ch. Pul's-e'leqtroforez i metody raboty s bol'shimi molekulami DNK. Analiz genoma. Pod red. K. Dei'visa (per. s angl.). *M: Mir*. 1990. 58–94.
11. Helgadottir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat. Genet.* 2008, 40 (2): 217–224.
12. Anderson C.D., Biffi A., Rost N.S. et al. Chromosome 9p21 in Ischemic Stroke. Population Structure and Meta-Analysis. *Stroke*. 2010, 41 (6):1123–1131
13. 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; 3 (3): 286–293.
14. 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; 31 (9): 1132–1141
15. Shiffman D., Ellis S.G., Rowland C.M. et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 596–605.
16. Koch W., Hoppmann P., Schomig A., Kastrati A. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial infarction: A replication study. *Int. J. Cardiol.* 2011; 147 (1): 38–41.
17. Theodoraki E.V., Nikopensius 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; 47 (12): 1471–1473.
18. Yamada Y., Izawa H., Ichihara S. et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1916–1923.
19. Myocardial Infarction Genetics Consortium Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat. Genet.* 2009; 41 (3): 334–341.
20. 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; 171 (1): 14–23.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, внештатный научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии Сибирского отделения РАМН

Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Тел./факс: (383) 264-25-16

Е-mail: medik11@mail.ru

Куликов Игорь Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии Сибирского отделения РАМН

Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Тел./факс: (383) 264-25-16

Е-mail: 248945@mail.ru

Орлов Павел Сергеевич, аспирант Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН

Адрес: 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10

Е-mail: orlovpavel86@gmail.com

Гафаров Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии Сибирского отделения РАМН

Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Тел./факс: (383) 264-25-16

Е-mail: valery.gafarov@gmail.com

Малютина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы неинвазивной диагностики лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИ терапии Сибирского отделения РАМН

Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Тел./факс: (383) 264-25-16

Е-mail: smalyutina@hotmail.com

Ромашенко Аида Герасимовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярных основ генетики животных Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН

Адрес: 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10

Тел: (383) 363-49-74

Е-mail: romasch@bionet.nsc.ru

Воевода Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор НИИ терапии Сибирского отделения РАМН

Адрес: 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Тел./факс: (383) 264-25-16

Е-mail: mvoevoda@ya.ru