

ПРЕДИКТОРНАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ХРОМОСОМЫ 9Sp21.3 И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Шестерня П.А.¹, Шульман В.А.¹, Никулина С.Ю.¹, Мартынова Е.А.¹, Демкина А.И.¹, Орлов П.С.², Максимов В.Н.², Воевода М.И.²

Цель. Изучить взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9Sp21.3 с наличием отягощенного семейного анамнеза у больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Группа больных ИМ (n=243) и группа контроля (n=280) статистически не различались по полу, возрасту, артериальной гипертензии, сахарному диабету, гиперхолестеринемии, избыточной массе тела и ожирению, абдоминальному типу ожирения и анамнезу курения. Статистически значимые различия между группами имелись по отягощенной наследственности ИБС (p=0,004). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНП *rs10757278* (9p21.3) и *rs1333049* (9Sp21.3) тестировали посредством ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AB 7900HT.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация генотипов CC *rs1333049* и GG *rs10757278* с ИМ как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе. Отношение шансов развития ИМ у носителей генотипа CC *rs1333049* в общей группе ИМ (ОШ=2,02; 95% ДИ=1,32–3,08), у мужчин (ОШ=1,81; 95% ДИ=1,11–2,95), у женщин (ОШ=2,91; 95% ДИ=1,22–6,91); генотипа GG *rs10757278* в общей группе ИМ (ОШ=1,98; 95% ДИ=1,30–3,02), у мужчин (ОШ=1,77; 95% ДИ=1,08–2,87), у женщин (ОШ=2,94; 95% ДИ=1,26–6,87). В подгруппе без семейного анамнеза ИБС риск развития ИМ у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ=1,92; 95% ДИ=1,16–3,16) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ=1,82; 95% ДИ=1,10–3,00) был сопоставим с таковым в подгруппе без отягощенной наследственности: у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ=2,19; 95% ДИ=1,28–3,75) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ=2,23; 95% ДИ=1,31–3,81).

Заключение. Впервые в России проведен анализ взаимосвязи полиморфизмов локуса 9Sp21.3 хромосомы, ассоциированных с развитием ИМ, и отягощенной наследственности. Два ОНП *rs1333049* и *rs10757278* локуса 9p21.3 генома человека являются предикторами ИМ, независимыми как от «традиционных» факторов риска, так и от наличия отягощенного семейного анамнеза.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 14–18

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизмы, *rs10757278*, *rs1333049*, локус 9Sp21.3, наследственность.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Шестерня П.А.* – доцент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В.А. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Никулина С.Ю. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, Мартынова Е.А. – аспирант кафедры внутренних болезней № 1, Демкина А.И. – аспирант кафедры внутренних болезней № 1, Орлов П.С. – м.н.с., межинститутский сектор молекулярной эпидемиологии и эволюции человека, Максимов В.Н. – д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): shesternya75@mail.ru, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д.1.

ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов, ДИ – доверительный интервал, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЕОК – Европейское Общество Кардиологов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КрасГМУ – Красноярский государственный медицинский университет, МБУЗ – муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения, НИИ – научно-исследовательский институт, нкРНК – некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм, ОШ – отношение шансов, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 17.06.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Отягощенный семейный анамнез – один из основных факторов риска инфаркта миокарда (ИМ). Доказано независимое от других общепризнанных факторов риска предикторное значение наследственности в развитии ИМ [1]. Более того, риск развития ИМ обратно пропорционален возрасту родителей, в котором у них возник ИМ, и возрастает при наличии этого заболевания у обоих родителей [2]. Европейские и Российские рекомендации гласят об обязательном учете этой информации при определении мероприятий по профилактике ИМ [3, 4]. Однако, в отличие от семейной гиперхолестеринемии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу, убедительных данных для использования генетической информации при стратификации риска развития ИМ в общей популяции пока недостаточно [5, 6]. В значительной степени это обусловлено тем, что механизм реализации наследственной отягощенности остается до настоящего времени не ясным.

В исследованиях последних лет на основе анализа полного генома выявлены новые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с развитием ИМ. Наиболее строгий и достоверный генетический предиктор развития ИМ, известный к настоящему времени, локализован в хромосоме 9Sp21.3. Особая роль этого региона генома человека в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ подтверждена в ряде мета-анализов различных этнических групп [7–11]. Кроме поражения коронарных сосудов, выявлены также ассоциации локуса 9Sp21.3 хромосомы с патологией сосудов другой локализации: аневризмой аорты, инсультом, атеросклерозом сонных артерий и периферических сосудов, аневризмами церебральных сосудов [12–14].

Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи этого участка 9 хромосомы с развитием ИБС, до настоящего времени неизвестны. Небольшой участок локуса 9Sp21.3 хромосомы (размером ~ 58kb), ассоциированный с риском развития ИБС и ее

осложнений, расположен в регионе без известных на сегодняшний день генов (рис. 1).

Ближайшие к нему гены ингибиторов киназы CDK4/2A и 2B типов (CDKN2A и CDKN2B) и ген метилтиоаденозин фосфорилазы (MTAP) находятся более чем в 100kb от данного региона. Эти гены — супрессоры опухоли — кодируют синтез белков, играющих ключевую роль в регуляции процессов деления клетки. Снижение экспрессии генов CDKN2A, CDKN2B и MTAP достоверно коррелирует с развитием опухолей различной локализации. При этом никакой взаимосвязи этих генов с развитием атеросклероза, ИБС, ИМ не выявлено [15–17].

Установлено, что в локусе 9Sp21.3 содержится некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК ANRIL). Последняя экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом [18]. Роль локуса 9Sp21.3 в ускорении темпов прогрессирования атеросклероза показана на примере каротидного атеросклероза [19]. Можно предполагать, что данный участок генома влияет на клеточную пролиферацию и может приводить к дестабилизации ИБС [20]. Обсуждается также вопрос о влиянии 9Sp21.3-хромосомы на целостность атеросклеротической бляшки [21].

Отдельного внимания заслуживает возможная взаимосвязь локуса 9Sp21.3 с отягощенным семейным анамнезом. Данный вопрос изучен недостаточно. В доступной нам литературе лишь в одной работе проводилось изучение этого вопроса, где было показано значительное увеличение риска развития ИМ у носителей аллелей риска, имеющих положительный семейный анамнез [22].

Основной целью нашей работы было изучение взаимосвязи двух ОНП *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9Sp21.3 с наличием отягощенного семейного анамнеза у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование включали больных ИМ, госпитализированных в кардиологический центр МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона» г. Красноярск, удовлетворяющих критериям включения. Критериями включения были: 1) верифицированный на основании клинической картины, данных ЭКГ и исследования маркеров некроза миокарда диагноз ИМ, согласно критериям ВНОК (2007) и ЕОК (2006); 2) мужчины и женщины возрасте ≤65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Научное исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ.

За период с 01.01.2009 по 30.06.2010 года в исследование было включено 243 больных ИМ (192 мужчины и 51 женщина) в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст $-54,14 \pm 6,79$ лет; квартили 25%, 50%, 75% =

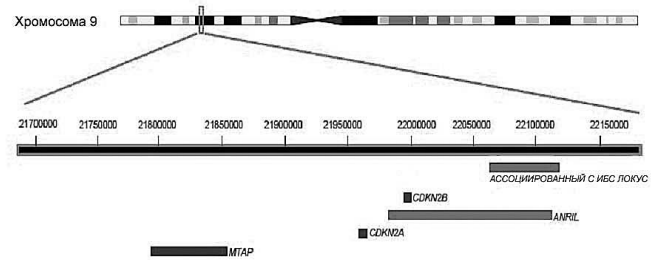


Рис. 1. Локус 9Sp21.3, ассоциированный с развитием ИБС (схема).

50,0/ 55,0/ 60,0). Группу контроля составили 280 человек (221 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст $-54,64 \pm 9,34$ лет; квартили 25%, 50%, 75% = 48,8/56,2/62,5). Группы статистически не различались по возрасту ($p = 0,084$).

Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки г. Новосибирска (9397 человек), которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE. Программа обследования всех участников включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, окружность талии), анамнез курения, исследование уровня общего холестерина, семейный анамнез ИБС, 12-канальную ЭКГ покоя. Наличие ИБС исключалось на основании стандартного вопросника Rose.

Группа больных ИМ статистически значимо не отличалась от контрольной группы по таким общепризнанным факторам риска ИБС, как: наличие артериальной гипертонии ($p = 0,198$), сахарного диабета ($p = 0,117$), гиперхолестеринемии ($p = 0,163$), избыточной массы тела и ожирения ($p = 0,439$), абдоминального типа ожирения ($p = 0,760$), анамнезу курения ($p = 0,590$). Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина больше 5,0. При определении избыточной массы тела и ожирения нами использовалась классификация ВОЗ, основанная на вычислении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса (кг)/рост (м)²). Нормальной считали массу тела при ИМТ = 18,5–24,9, избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ = 25,0–29,9, ожирение — при ИМТ ≥30. Абдоминальный тип ожирения определялся при окружности талии, превышающей 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Исследуемая группа и группа контроля значимо различались по отягощенной наследственности по ИБС ($p = 0,004$). Семейный анамнез был известен у 225 человек в группе ИМ и у 277 человек в группе контроля. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Признаки		ИМ (n=243)	Контроль (n=280)	p
		абс. (%)	абс. (%)	
Пол	Мужской	192 (79%)	221 (78,9%)	0,981
	Женский	51 (21%)	59 (21,1%)	
Масса тела (ИМТ)	ИМТ 18,5–24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,734
	ИМТ 25–29,9	112 (46,1%)	127 (45,4%)	
	ИМТ ≥ 30	70 (28,8%)	77 (27,5%)	
Избыточная масса тела и ожирение	Нет	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,439
	ИМТ 18,5–24,9			
	Да	182 (74,9%)	204 (72,9%)	
Абдоминальный тип ожирения		144 (59,3%)	151 (53,9%)	0,760
Анамнез курения	Нет	60 (24,7%)	75 (26,8%)	0,590
	Да	158 (65%)	172 (61,4%)	
	В прошлом	21 (8,6%)	30 (10,7%)	
Гипертоническая болезнь в анамнезе		177 (72,8%)	193 (68,9%)	0,198
Сахарный диабет в анамнезе		28 (11,5%)	46 (16,4%)	0,117
Гиперхолестеринемия		155 (63,8%)	208 (74,3%)	0,163
Отягощенная наследственность по ИБС		96 (42,7%)	84 (30,3%)	0,004

Таблица 2

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе

ОНП	Контроль (n=280)	ИМ (n=243)	p	Контроль мужчины (n=221)	ИМ мужчины (n=192)	p	Контроль женщины (n=59)	ИМ женщины (n=51)	p
<i>rs1333049</i>	n=275	n=239		n=216	n=189		n=59	n=50	
GG	77 (28,0%)	54 (22,6%)	0,004	62 (28,7%)	46 (24,3%)	0,016	15 (25,4%)	8 (16,0%)	0,044
CG	152 (55,3%)	116 (48,5%)		119 (55,1%)	94 (49,7%)		33 (55,9%)	22 (44,0%)	
CC	46 (16,7%)	69 (28,9%)		35 (16,2%)	49 (25,9%)		11 (18,6%)	20 (40,0%)	
CC+CG	198 (72,0%)	185 (77,4%)	0,161	154 (71,3%)	143 (75,7%)	0,322	44 (74,6%)	42 (84,0%)	0,230
<i>rs1075728</i>	n=278	n=240		n=219	n=191		n=59	n=49	
AA	78 (28,1%)	55 (22,9%)	0,005	63 (28,8%)	47 (24,6%)	0,021	15 (25,4%)	8 (16,3%)	0,039
AG	153 (55,0%)	116 (48,3%)		121 (55,3%)	96 (50,3%)		32 (54,2%)	20 (40,8%)	
GG	47 (16,9%)	69 (28,8%)		35 (16,0%)	48 (25,1%)		12 (20,3%)	21 (42,9%)	
GG+AG	200 (71,9%)	185 (77,1%)	0,182	156 (71,2%)	144 (75,4%)	0,343	44 (74,6%)	41 (83,7%)	0,250

с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AB 7900HT. В исследовании изучались ОНП *rs1075728* (9p21.3) и *rs1333049* (9Sp21.3), ассоциированные с развитием ИМ по данным полногеномных исследований.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для оценки риска развития инфаркта миокарда по конкретному аллелю или генотипу производили

оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2х2 с расчетом доверительных интервалов.

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При анализе распределения частот генотипов исследуемых ОНП нами были выявлены статистически значимые различия между группами ИМ и контроля по *rs1333049* и *rs1075728*. Определено, что генотипы CC *rs1333049* и GG *rs1075728* ассоциировались

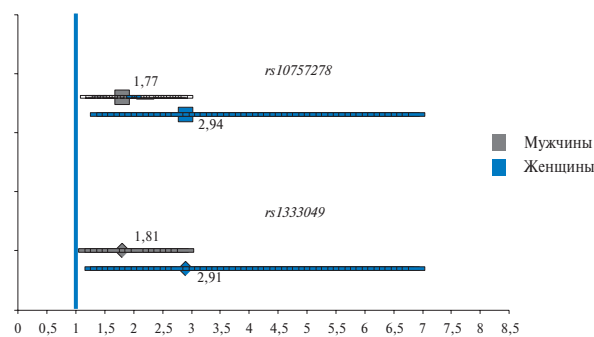


Рис. 2. Гендерный анализ отношения шансов развития инфаркта миокарда.

с ИМ. Так, носителей генотипа CC *rs1333049* в группе ИМ было 28,9%, в контрольной группе – 16,7% ($p = 0,004$). Частота генотипа GG *rs10757278* в группе ИМ была также достоверно выше в сравнении с контрольной группой – 28,8% и 16,9%, соответственно ($p = 0,005$).

При раздельном гендерном анализе статистически значимые различия между группами ИМ и контроля ОНП по частотам *rs1333049*, *rs10757278* сохранялись. У мужчин так же, как и в общей группе, генотипы CC *rs1333049* (в группе ИМ – 25,9%, в контрольной группе – 16,2%, $p = 0,016$) и генотип GG *rs10757278* (в группе ИМ – 25,1%, в контрольной группе – 16,0%, $p = 0,021$) ассоциировались с ИМ. Подобные результаты были выявлены и у женщин: генотип CC *rs1333049* (в группе ИМ – 40,0%, в контрольной группе – 18,6%, $p = 0,044$) и генотип GG *rs10757278* (в группе ИМ – 42,9%, в контрольной группе – 20,3%, $p = 0,039$). Результаты представлены в таблице 2.

Риск развития ИМ был в два раза выше у гомозигот по аллелю риска – генотип CC *rs1333049* (ОШ = 2,02; 95% ДИ = 1,32–3,08) и генотип GG *rs10757278* (ОШ = 1,98; 95% ДИ = 1,30–3,02).

Высокий риск развития ИМ сохранялся как у мужчин, так и у женщин. Предикторами более высокого риска развития ИМ у мужчин были: генотип CC *rs1333049* (ОШ = 1,81; 95% ДИ = 1,11–2,95) и генотип GG *rs10757278* (ОШ = 1,77; 95% ДИ = 1,08–2,87). Относительный риск развития ИМ у женщин был несколько выше, чем у мужчин. Так, практически втрое больший риск имели носители генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 2,91; 95% ДИ = 1,22–6,91) и генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 2,94; 95% ДИ = 1,26–6,87) (рис. 2).

Учитывая исходные различия между группами ИМ и контроля по отягощенному семейному анамнезу ИБС, мы провели анализ влияния генетических предикторов на относительный риск развития ИМ у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза по ИБС. В обеих подгруппах мы получили сопоставимый риск развития ИМ, хотя у лиц с отягощенной наследственностью по всем трем предикторам риск был несколько выше (рис. 3).

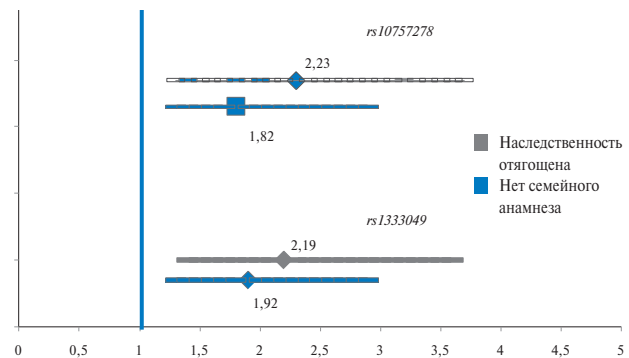


Рис. 3. Отношения шансов развития инфаркта миокарда у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза ИБС.

В подгруппе без семейного анамнеза ИБС относительный риск развития ИМ был достоверно выше у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 1,92; 95% ДИ = 1,16–3,16), генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 1,82; 95% ДИ = 1,10–3,00). В группе лиц с отягощенной наследственностью по ИБС риск развития ИМ был так же, как и в группе без семейного анамнеза ИБС, выше у носителей генотипа CC *rs1333049* (ОШ = 2,19; 95% ДИ = 1,28–3,75), генотипа GG *rs10757278* (ОШ = 2,23; 95% ДИ = 1,31–3,81).

Заключение

Таким образом, нами подтверждены данные, полученные на различных популяциях по ассоциации двух ОНП *rs1333049* и *rs10757278* региона 9Sp21.3 с ИМ. Оба изученных ОНП обладали независимой предикторной ролью как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе.

В нашей работе впервые в России проведен анализ взаимосвязи полиморфизмов локуса 9Sp21.3 хромосомы, ассоциированных с развитием ИМ и отягощенной наследственностью. В крупном исследовании в Германии Scheffold T. et al. (2011) была показана ассоциация генетических маркеров – пяти ОНП локуса 9Sp21.3 с положительным семейным анамнезом. Относительный риск развития ИМ у гомозигот по аллелю риска *rs1333049* и *rs10757278*, имеющих отягощенную наследственность, был достоверно выше в сравнении с общей группой. При этом отдельного анализа у лиц без отягощенного семейного анамнеза не проводилось. В отличие от нашей работы, данное исследование проводилось только на мужском контингенте. Нами продемонстрирована «универсальность» локуса 9Sp21.3 как генетического предиктора ИМ. Показано, что ОНП *rs1333049* и *rs10757278* региона 9p21.3 генома человека являются предикторами ИМ, не зависящими ни от «традиционных» факторов риска, ни от наличия отягощенного семейного анамнеза ИБС.

С клинической точки зрения основным смыслом использования геномной информации является прогнозирование риска и первичная профилактика ИМ, где, в свою очередь, уже используются стандартные

факторы риска. Очевидно, что генетический вклад, несмотря на статистическую независимость, испытывает определенное воздействие окружающей среды, чтобы реализоваться. Интеграция генетических пре-

дикторов в имеющиеся шкалы оценки риска и разработка клинико-генетических рискометров является одним из наиболее перспективных направлений в определении индивидуального риска развития заболевания.

Литература

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
2. Chow C.K., Islam S., Bautista L. et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 619–27.
3. Perk J., Backer G.D., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, doi:10.1093.
4. Cardiovascular prevention. Russian recommendation. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) (Suppl.2) 64p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6). Приложение 2. 64 с.).
5. Motazacker M.M., Pirruccello J., Huijgen R. et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012; 33 (11): 1360–6.
6. Van der Net J.B., Oosterveer D.M., Vermissen 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: 2195–201.
7. Maitra A., Dash D., John S. et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians. *J Genet* 2010, 88: 113–8.
8. 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: 1213–7.
9. Shen G.Q., Rao S., Martinelli N. et al. Association between four SNP's on chromosome 9p21 and myocardial infarction is replicated in an Italian population. *J Hum Gen* 2008, 53 (2): 144–150.
10. Franceschini N., Carty C., Buzkova P. et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011, 4 (6): 661–72.
11. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S. et al. Evaluation of association between 9 genetic polymorphisms and myocardial infarction in the Siberian population. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2012, 5: 24–9. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник РАМН* 2012, 5: 24–9).
12. Smith J.G., Melander O., Lovkist H. et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009, 2 (2): 159–64.
13. 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: 217–24.
14. Bown M.J., Braund P.S., Thompson J. et al. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet* 2008, 1: 39–42.
15. Nazarenko M.S., Markov A.V., Sleptsov A.A. et al. The status of *CDKN2A* (P16^{INK4A} и P14^{ARF}) gene methylation in carotid arteries tissue in patient with atherosclerosis. *Medical Genetic* 2012, 11 (2): 34–7. Russian (Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. и др. Статус метилирования гена *CDKN2A* (P16^{INK4A} и P14^{ARF}) в тканях сонных артерий у больных атеросклерозом. *Медицинская генетика* 2012, 11 (2): 34–7).
16. Linsel-Nitschke P., Schunkert H. Chromosome 9p21 and coronary risk – the mystery continues. *Atherosclerosis* 2011, 214 (2): 257–58.
17. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Coronary Artery Disease. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2010, 11: 5.1–5.18.
18. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 2008, 17: 806–14.
19. Ye S., Willeit J., Kronenberg F. et al. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 378–84.
20. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. Heart J* 2010, 31 (8): 918–25.
21. 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: 1132–41.
22. Scheffold T., Kullmann S., Hage A. et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011, 11: 9. doi: 10.1186/1471-2261-11-9.

Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction

Shesternya P.A.¹, Shulman V.A.¹, Nikulina S.Yu.¹, Martynova E.A.¹, Demkina A.I.¹, Orlov P.S.², Maksimov V.N.², Voevoda M.I.²

Aim. To investigate the association between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) *rs10757278* and *rs1333049* of the 9p21.3 locus and family history of coronary heart disease (CHD) in myocardial infarction (MI) patients.

Material and methods. The MI group (n=243) and the control group (n=280) were comparable by such parameters as age, gender, arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, overweight and obesity, abdominal obesity, and smoking history. However, the groups were significantly different in terms of family history of CHD ($p=0.004$). Genome DNA was extracted from venous blood using the phenol-chloroform extraction method. The SNPs *rs10757278* (9p21.3) and *rs1333049* (9Sp21.3) were tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) and the AB 7900HT device, according to the producer's protocol (TaqMan probes, Applied Biosystems, USA).

Results. A statistically significant association between MI and the CC *rs1333049* genotype or the GG *rs10757278* genotype was observed in the whole study sample and separately in men and women. The MI odds ratio (OR) for carriers of the CC *rs1333049* genotype was 2.02 (95% confidence interval, CI, 1.32–3.08) in the whole sample, 1.91 (1.11–2.95) in men, and 2.91 (1.22–6.91) in women. For carriers of the GG *rs10757278* genotype, respective OR values were 1.98 (1.30–

3.02), 1.77 (1.08–2.87), and 2.94 (1.26–6.87). Among participants without CHD in family history, OR for the CC *rs1333049* genotype (1.92, 95% CI 1.16–3.16) and the GG *rs10757278* genotype (1.82, 95% CI 1.10–3.00) were comparable for those among MI patients with CHD in family history (respective OR 2.19 (1.28–3.75) and 2.23 (1.31–3.81)).

Conclusion. For the first time in Russia, the association between MI-related polymorphisms of the 9p21.3 chromosome and family history of CHD was analysed. Two SNPs (*rs1333049* and *rs10757278*) of the 9p21.3 locus predicted MI risk independently from either conventional risk factors or CHD in family history.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 14–18

Key words: myocardial infarction, polymorphisms, *rs10757278*, *rs1333049*, 9Sp21.3 locus, family history.

¹Prof. V.F. Voyno-Yasnetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

²Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.