

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

Романова А. Н.¹, Воевода М. И.², Максимов В. Н.²

Цель. Изучение ассоциации rs17465637 гена *MIA3* (1q41), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1), rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs1333049 (9p21.3), rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с артериальной гипертензией (АГ), инфарктом миокарда (ИМ), метаболическим синдромом (МС) и коронарным атеросклерозом (КАС) у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования больных с верифицированным КАС (396 мужчин и 60 женщин) и лиц без клинических проявлений ИБС (212 мужчин и 271 женщины) в возрасте 45-64 лет, представителей коренной и некоренной национальностей Якутии. Период исследования: 2007-2010 гг. 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. В исследование были включены следующие однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП): rs17465637 гена *MIA3*, rs4804611 гена *ZNF627*, rs2549513 (хр. 16), rs619203 гена *ROS1*, rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*. Для диагностики МС использованы критерии IDF, 2005.

Результаты. Ассоциация с АГ получена среди коренных жителей у мужчин носителей генотипа CC rs1376251 гена *TAS2R50* ($p=0,004$), у женщин носителей генотипов AA rs2549513 (хр. 16) ($p=0,028$) и rs4804611 гена *ZNF627* ($p=0,033$); у некоренных жителей (без разделения по полу и у женщин) — rs619203 гена *ROS1* ($p=0,000$). Взаимосвязь с ИМ получена у коренных мужчин носителей генотипа TT rs1376251 гена *TAS2R50* ($p=0,005$); у некоренных мужчин гетерозигот rs17465637 гена *MIA3* ($p=0,047$) и rs619203 гена *ROS1* ($p=0,009$), также гомозигот AA rs2549513 (хр. 16) ($p=0,041$). Получены ассоциации с МС среди коренных жителей у мужчин носителей генотипов AA rs17465637 гена *MIA3* ($p=0,029$) и гетерозигот rs4804611 гена *ZNF627* ($p=0,034$), а также гетерозигот без разделения по полу rs2549513 (хр. 16) ($p=0,016$), у некоренного населения — у мужчин ($p=0,016$) и женщин ($p=0,005$) носителей генотипа GG rs619203 гена *ROS1* и женщин гетерозигот rs1333049 (хр. 9) ($p=0,031$). С КАС получена ассоциация у коренных мужчин гетерозигот rs17465637 гена *MIA3* ($p=0,040$) и носителей генотипа TT rs1376251 гена *TAS2R50* ($p=0,006$); у некоренных мужчин с генотипом CG rs619203 гена *ROS1* ($p=0,020$), у некоренных женщин с генотипом AA rs4804611 гена *ZNF627* ($p=0,008$), гетерозигот rs1333049 (хр. 9) ($p=0,030$) и rs2549513 (хр. 16) ($p=0,024$).

Заключение. Впервые у жителей Якутии реплицированы результаты полногеномного ассоциативного исследования с АГ, ИМ, МС и КАС. Данные генетические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на российской (якутской) популяции.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 66–75
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-66-75

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, метаболический синдром, коронарный атеросклероз, однонуклеотидные полиморфизмы, гендерные и этнические особенности, Якутия.

¹ФГБНУ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск;
²ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия.

Романова А. Н.* — д.м.н., г.н.с. — руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Максимов В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ranik@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИА — индекс атерогенности, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАС — коронарный атеросклероз, ЛВП-ХС — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛНП-ХС — холестерин липопротеидов низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды

Рукопись получена 19.06.2017
Рецензия получена 09.08.2017
Принята к публикации 16.08.2017

GENETIC MARKERS OF METABOLIC SYNDROME AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN YAKUTIA INHABITANTS

Romanova A. N.¹, Voevoda M. I.², Maksimov V. N.²

Aim. Evaluation of the association of rs17465637 gene *MIA3* (1q41), rs4804611 gene *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1), rs619203 gene *ROS1* (6q22), rs1333049 (9p21.3), rs1376251 gene *TAS2R50* (12p13.2) with arterial hypertension (AH), myocardial infarction (MI), metabolic syndrome (MS) and coronary atherosclerosis (CAS) in Yakutia inhabitants depending on ethnicity and gender.

Material and methods. The results analyzed, of the assessment of the patients with verified CAS (396 males, 60 females) and persons with no clinical signs of CHD (212 males, 271 females) age 45-64 y.o., from native and non-native Yakutia ethnicities. The period of the study: 2007-2010 years. Genomic DNA was extracted from venous blood by phenol-chloroform method. Genes polymorphism was tested with PCR real time according to the manual of the equipment (probes TaqMan, Applied Biosystems, USA) on the device ABI 7900HT. In the study, the following mononucleotide polymorphisms were included (MNP): rs17465637 gene *MIA3*, rs4804611 gene *ZNF627*, rs2549513 (chr. 16), rs619203 gene *ROS1*, rs1333049 (chr. 9), rs1376251 gene *TAS2R50*. For diagnosis of MS, IDF 2005 criteria were applied.

Results. Association of AH was found in native inhabitants — males with genotype CC rs1376251 gene *TAS2R50* ($p=0,004$), in females with AA rs2549513 (chr. 16)

($p=0,028$) and rs4804611 gene *ZNF627* ($p=0,033$); in non-native inhabitants (regardless the gender and in females) — rs619203 gene *ROS1* ($p=0,000$). Relation was found for MI in native inhabitants with genotype TT rs1376251 gene *TAS2R50* ($p=0,005$); in non-native heterozygous males rs17465637 gene *MIA3* ($p=0,047$) and rs619203 gene *ROS1* ($p=0,009$), as homozygous AA rs2549513 (chr. 16) ($p=0,041$). The associations were found for MS among native inhabitants in male carriers of genotypes AA rs17465637 gene *MIA3* ($p=0,029$) and heterozygous rs4804611 gene *ZNF627* ($p=0,034$), as heterozygous regardless the gender rs2549513 (chr. 16) ($p=0,016$) in non-native inhabitants in male ($p=0,016$) and female ($p=0,005$) carriers of GG rs619203 gene *ROS1* and heterozygous females rs1333049 (chr. 9) ($p=0,031$). With the CAS, the association found in native heterozygous males rs17465637 gene *MIA3* ($p=0,040$) and carriers of TT rs1376251 gene *TAS2R50* ($p=0,006$); in non-native males with CG rs619203 gene *ROS1* ($p=0,020$), in non-native females with AA rs4804611 gene *ZNF627* ($p=0,008$), heterozygous rs1333049 (chr. 9) ($p=0,030$) and rs2549513 (chr. 16) ($p=0,024$).

Conclusion. First time in inhabitants of Yakutia Republic, the genome wide results replicated, of the association study with AH, MI, MS, CAS. These genetic markers

can be utilized for the risk assessment of cardiovascular diseases in Russian (Yakutia) population.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 66–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-66-75>

Key words: arterial hypertension, myocardial infarction, metabolic syndrome, coronary atherosclerosis, mono nucleotide polymorphisms, gender and ethnical specifics, Yakutia.

¹Yakutsky Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk; ²SRI of Therapy and Prevention Medicine, Novosibirsk, Russia.

Формирование метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС) генетически детерминировано, клиническая патология формируется комплексным действием ряда генетических детерминант и характерно вовлечение в патогенез нескольких генов (генетически гетерогенное, многофакторное заболевание). Ранняя манифестация ИБС может свидетельствовать о значительном влиянии наследственных факторов у таких больных. Эпидемиологические исследования демонстрируют значительные различия в профилях факторов риска у молодых пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) по сравнению с пожилыми, и до настоящего времени остается открытым вопрос о сравнительном вкладе генетических и средовых факторов риска в преждевременное развитие ИБС и ИМ [1]. Результаты ряда исследований указывают на необходимость анализа генетической предрасположенности к развитию ИМ в каждой отдельной популяции, поскольку до настоящего времени не выявлены универсальные генетические факторы риска развития ИМ [2].

В последние годы, благодаря быстрому совершенствованию технологий массового генотипирования, выполнен ряд исследований на уровне полногеномного анализа, посвященных идентификации новых генетических маркеров, ответственных за наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и их факторам риска [3–9]. В ряде зарубежных исследований в ходе полногеномного анализа были получены ассоциации генетических маркеров с ИМ, артериальной гипертензией (АГ), нарушениями липидного и углеводного обмена, функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, антропометрическими данными и другими параметрами [4–9, 11–15]. Большинство выявленных ассоциаций являются принципиально новыми и необходимо их воспроизведение на отдельных российских популяциях с целью выявления этноспецифических генетических факторов предрасположенности к ССЗ, что имеет важное значение для осуществления целенаправленной и индивидуальной профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии.

Целью исследования явилось изучение ассоциации rs17465637 гена *MIA3* (1q41), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1), rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs1333049 (9p21.3), rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с АГ, ИМ, МС и коронарным атеросклерозом (КАС) у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности.

Материал и методы

В исследование включены результаты обследования 396 мужчин и 60 женщин в возрасте 45–64 лет с верифицированным КАС по данным селективной коронароангиографии, находившихся на стационарном обследовании в кардиологическом отделении Республиканской больницы № 1 — Национального центра медицины г. Якутска (основные группы больных ИБС). В ходе экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия) по результатам комплексного медицинского осмотра были сформированы группы сравнения из 212 мужчин и 271 женщины без клинических проявлений ИБС, в возрасте 45–64 лет. Период исследования: 2007–2010гг. Для сравнительного анализа все обследованные лица были подразделены по клиническим и этническим признакам на 4 группы: 1 — больные с верифицированным КАС, представители коренного населения Якутии (n=217), из них мужчин — 189, средний возраст 54,34±0,44 лет, женщин — 28, средний возраст 53,39±1,28 лет; 2 — больные с верифицированным КАС, представители некоренного населения Якутии (n=239), из них мужчин — 207, средний возраст 54,76±0,43 лет, женщин — 32, средний возраст 55,81±1,01 лет; 3 — лица без клинических признаков ИБС, представители коренного населения (n=253), из них мужчин — 108, средний возраст 51,28±0,57 лет, женщин — 145, средний возраст 51,19±0,43 лет; 4 — лица без клинических признаков ИБС, представители некоренного населения (n=230), из них мужчин — 104, средний возраст 51,09±0,52 лет, женщин — 126, средний возраст 51,37±0,47 лет. К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной — русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

Критерии исключения. Аномалии развития коронарных артерий, интактные коронарные артерии, наличие нестабильной стенокардии, острого ИМ в анамнезе до 6 мес. для групп больных; диагностированная ИБС для групп сравнения; приобретенные и врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, обострение любых хронических заболеваний, возраст младше 45 лет и от 65 лет и старше для всех групп. Обследование проводилось по стандартным методикам и включало следующие обязательные разделы: стандартный опрос по анкете Rose (для групп сравнения) и анкете, разработанной для оценки объективного состояния; трехкратное измерение артериального давления ртутным сфигмома-

Таблица 1

Краткая информация по ОНП, отобранном для анализа

Rs, ген	Хр. лок.	Диагноз	Больные	Контроль	OR	Краткое описание
rs4804611, <i>ZNF627</i>	19p13	MI	413	792	-	США
		MI	560	891	1.58	11053 ОНП, США
rs2549513	16	MI, CHD death	1345			Framingham Heart Study
rs1376251, <i>TAS2R50</i>	12p13	MI	413	792	-	США
		MI	445	606	1.75	11053 ОНП, США
rs1333049	9p21	MI	589	2,475	1.47	Genome-wide association study (GWAS), Япония
		CAD	12004	28949	1.24	Meta-Analysis
rs619203, <i>ROS1</i>	6q22	MI	413	792	-	США
		MI	340	346	1.40	11053 ОНП, США
rs17465637 <i>MIA3</i>	1q41	CAD	1926	2938	1.2	European, WTCCC
		MI	589	2,475	1.45	Genome-wide association study (GWAS), Япония

Таблица 2

Частоты генотипов ОНП у больных АГ и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные				p	Некоренные				p
		АГ(+)		АГ(-)			АГ(+)		АГ(-)		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	43	18,5	18	10,8	0,023	29	11,4	16	10,9	0,033
	CA	113	48,5	78	47		112	44,1	61	41,5	
	CC	77	33	70	42,2		113	44,5	70	47,6	
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	7	3,1	5	3,1	0,023	45	16	52	25,6	0,033
	CG	56	24,5	44	27		120	42,7	75	36,9	
	GG	166	72,5	114	69,9		116	41,3	76	37,4	
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	170	72,6	116	70,3	0,023	158	56	119	58,3	0,033
	AG	57	24,4	41	24,8		99	35,1	62	30,4	
	GG	7	3	8	4,8		25	8,9	23	11,3	
rs2549513 xp. 16	AA	205	88	154	93,9	0,023	210	75,3	161	78,2	0,033
	AC	28	12	10	6,1		65	23,3	42	20,4	
	CC	0	0	0	0		4	1,4	3	1,5	
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	42	18,1	18	10,9	0,023	119	46,9	65	45,1	0,033
	CT	94	40,5	88	53,3		101	39,8	56	38,9	
	TT	96	41,4	59	35,8		34	13,4	23	16	
rs1333049 xp. 9	CC	54	23,1	28	16,8	0,023	67	23,6	37	17,9	0,033
	GC	121	51,7	102	61,1		145	51,1	115	55,6	
	GG	59	25,2	37	22,2		72	25,4	55	26,6	
rs10757278 xp. 9	AA	59	25,3	38	22,5	0,023	70	24,7	59	28,5	0,033
	AG	118	50,6	103	60,9		146	51,6	113	54,6	
	GG	56	24	28	16,6		67	23,7	35	16,9	
rs499818 xp. 6	AA	16	6,8	13	7,8	0,023	14	4,9	15	7,3	0,033
	AG	91	38,9	51	30,5		111	38,9	76	36,9	
	GG	127	54,3	103	61,7		160	56,1	115	55,8	

нометром для установления наличия и степени АГ; антропометрическое обследование (измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ), окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) с оценкой отношения ОТ/ОБ); регистрация электрокардиограммы в покое; проведение СКАГ (для групп больных); забор крови из локтевой вены в утренние часы натощак с 12-часовым перерывом после приема

пищи для оценки липидного (определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ЛВП-ХС) и низкой (ЛНП-ХС) плотности, углеводного (определение уровней глюкозы крови и инсулина с вычислением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR) обменов; молекулярно-генетический анализ. Для диагностики МС использованы критерии IDF,

Таблица 3

Частоты генотипов ОНП у больных АГ и в контрольной группе
в зависимости от этнической и гендерной принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные										Некоренные												
		Мужчины					p	Женщины					p	Мужчины					p	Женщины				
		АГ(+)		АГ(-)				АГ(+)		АГ(-)				АГ(+)		АГ(-)				АГ(+)		АГ(-)		
		n	%	n	%	n		%	n	%	n	%		n	%	n	%	n		%	n	%		
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	35	20	12	10,4		8	13,8	6	11,8		18	9,3	11	9,1		11	18	5	19,2				
	CA	83	47,4	54	47		30	51,7	24	47,1		84	43,5	48	39,7		28	45,9	13	50				
	CC	57	32,6	49	42,6		20	34,5	21	41,2		91	47,2	62	51,2		22	36,1	8	30,8				
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	7	4,1	4	3,6		0	0	1	2		24	11,8	20	14,2		21	26,9	32	51,6				
	CG	38	22,1	32	28,6		18	31,6	12	23,5		92	45,3	54	38,3		28	35,9	21	33,9				
	GG	127	73,8	76	67,9		39	68,4	38	74,5		87	42,9	67	47,5		29	37,2	9	14,5				
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	125	71	88	77,2		45	77,6	28	54,9	0,033	122	60,4	89	64		36	45	30	46,2				
	AG	46	26,1	24	21,1		11	19	17	33,3		67	33,2	40	28,8		32	40	22	33,8				
	GG	5	2,8	2	1,8		2	3,4	6	11,8		13	6,4	10	7,2		12	15	13	20				
rs2549513 xp. 16	AA	154	87,5	103	91,2		51	89,5	51	100	0,028	146	73,4	110	78		64	80	51	78,5				
	AC	22	12,5	10	8,8		6	10,5	0	0		51	25,6	28	19,9		14	17,5	14	21,5				
	CC	0	0	0	0		0	0	0	0		2	1	3	2,1		2	2,5	0	0				
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	33	18,8	11	9,6	0,004	9	16,1	7	13,7		93	48,4	53	44,9		26	41,9	12	46,2				
	CT	67	38,1	65	57		27	48,2	23	45,1		78	40,6	47	39,8		23	37,1	9	34,6				
	TT	76	43,2	38	33,3		20	35,7	21	41,2		21	10,9	18	15,3		13	21	5	19,2				
rs1333049 xp. 9	CC	43	24,3	20	17,2		11	19,3	8	15,7		59	28,8	26	18,3		8	10,1	11	16,9				
	GC	91	51,4	66	56,9		30	52,6	36	70,6		97	47,3	79	55,6		48	60,8	36	55,4				
	GG	43	24,3	30	25,9		16	28,1	7	13,7		49	23,9	37	26,1		23	29,1	18	27,7				
rs10757278 xp. 9	AA	44	24,9	31	26,3		15	26,8	7	13,7		47	23	37	27,5		23	29,1	20	30,8				
	AG	88	49,7	67	56,8		30	53,6	36	70,6		98	48	77	54,2		48	60,8	36	55,4				
	GG	45	25,4	20	16,9		11	19,6	8	15,7		59	28,9	26	18,3		8	10,1	9	13,8				
rs499818 xp. 6	AA	12	6,8	10	8,6		4	7	3	5,9		7	3,4	11	7,8		7	8,9	4	6,2				
	AG	71	40,1	32	27,6		20	35,1	19	37,3		83	40,3	53	37,6		28	35,4	23	35,4				
	GG	94	53,1	74	63,8		33	57,9	29	56,9		116	56,3	77	54,6		44	55,7	38	58,5				

2005. МС диагностировался при наличии центрального ожирения и 2-х дополнительных критериев.

Коронарография (для групп больных) выполнялась на ангиографической установке "Axiom. Artis BA" (Siemens, Германия) по общепринятой методике Judkins. В качестве контрастного вещества применяли омнипак. Контрастное вещество подавалось со скоростью 1-3 мл/с автоматически или вручную в количестве 3-5 мл на серию. Оценивались основные коронарные артерии (ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия, огибающая артерия, диагональная артерия, ветвь тупого края и правая коронарная артерия), тип коронарного кровоснабжения (преимущественно левый, правый и сбалансированный) и количество пораженных коронарных артерий (одно-, двух-, трех- и многососудистое поражение). Степень стеноза коронарных артерий определялась автоматически по классификации Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (AHA) [10].

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полимор-

физм 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 включены следующие ОНП: rs17465637 гена *MIA3*, rs4804611 гена *ZNF627*, rs2549513 (xp. 16), rs619203 гена *ROS1*, rs1333049 (xp. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*. ОНП были отобраны по результатам полногеномных ассоциативных исследований, краткая информация о которых содержится в таблице 1. Исследования проведены сотрудниками ФГБУ "НИИ терапии" СО РАМН и Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000). Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол № 32 от 07 ноября 2012г; решение № 3). Оценку полученных результатов проводили по общепринятым классификациям.

В качестве программного обеспечения статистического анализа материалов исследования использовался пакет программ SPSS (версия 13). Проверку

Таблица 4

Частоты генотипов ОНП у больных с перенесенным ИМ в анамнезе и контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные				p	Некоренные				p
		ИМ(+)		ИМ(-)			ИМ(+)		ИМ(-)		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	20	17,1	41	14,5	0,000	8	6,7	37	13,2	0,000
	CA	54	46,2	137	48,6		58	48,3	115	40,9	
	CC	43	36,8	104	36,9		54	45	129	45,9	
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	5	4,3	7	2,5	0,001	9	7,4	87	24	0,001
	CG	31	26,7	69	25		63	52,1	132	36,5	
	GG	80	69	200	72,5		49	40,5	143	39,5	
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	86	72,3	200	71,4	0,002	74	61,7	203	55,6	0,002
	AG	31	26,1	67	24		38	31,7	122	33,4	
	GG	2	1,7	13	4,6		8	6,7	40	11	
rs2549513 xp. 16	AA	102	86,4	257	92,1	0,001	85	73,3	285	77,4	0,001
	AC	16	13,6	22	7,9		25	21,6	82	22,3	
	CC	0	0	0	0		6	5,2	1	0,3	
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	18	15,4	42	15	0,002	55	45,5	129	46,6	0,002
	CT	39	33,3	143	51,1		46	38	111	40	
	TT	60	51,3	95	33,9		20	16,5	37	13,4	
rs1333049 xp. 9	CC	23	19,3	59	20,9	0,001	28	23,3	75	20,3	0,001
	GC	68	57,1	155	55		64	53,3	196	53	
	GG	28	23,5	68	24,1		28	23,3	99	26,7	
rs10757278 xp. 9	AA	29	24,4	68	24	0,001	27	22,5	102	27,6	0,001
	AG	67	56,3	154	54,4		65	54,2	194	52,6	
	GG	23	19,3	61	21,6		28	23,3	73	19,8	
rs499818 xp. 6	AA	9	7,6	20	7,1	0,001	5	4,1	24	6,5	0,001
	AG	47	39,8	95	33,6		49	40,5	138	37,4	
	GG	62	52,5	168	59,3		67	55,4	207	56,1	

на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмагорова-Смирнова. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: t-Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона, за пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$. Проводили многофакторный анализ. Определяли частоты генотипов, изучаемых ОНП в группе больных и группе сравнения, затем оценивали соответствие частот генотипов по равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию χ^2). Ассоциация ОНП с факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 -Пирсона. В случае четырехпольных таблиц для сравнения выборок по частотам генотипов применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов, изученных шести ОНП у коренных и некоренных жителей Якутии, представлены в таблицах 2-9.

Rs17465637 гена *MIA3* (1-я хромосома (1q41)). Среди мужчин коренной национальности носителей генотипа AA значимо чаще диагностировался МС по сравнению с носителями генотипов AC и CC ($p=0,029$). У носителей же генотипа AC чаще встречался КАС ($p=0,040$). У женщин коренной национальности ассоциации данного ОНП с МС и КАС не выявлено. У некоренных жителей получена ассоциация rs17465637 с КАС: в общей группе у носителей генотипа AA реже выявлялся КАС по сравнению с носителями генотипов AC и CC ($p=0,046$) и ИМ у мужчин носителей генотипа CA ($p=0,047$). В российском исследовании (г. Новосибирск) была получена ассоциация данного ОНП с ИМТ. Так, в контрольной группе мужчин ИМТ повышался в ряду генотипов CC, AC, AA ($p=0,046$). Ассоциации с ИМ не выявлено [3]. Ассоциация rs17465637 с ИБС и ИМ была показана в некоторых зарубежных исследованиях [6, 8]. В то же время, в более позднем проспективном исследовании не было получено ассоциации данного ОНП с ИМ [11].

Rs619203 гена *ROS1* (МIM 165020) (6-я хромосома (6q22)). Получена ассоциация rs619203 с МС

Таблица 5

Частоты генотипов ОНП у больных с перенесенным ИМ в анамнезе и контрольной группе (мужчины)

ОНП	Генотипы	Коренные				p	Некоренные				p
		ИМ(+)		ИМ(-)			ИМ(+)		ИМ(-)		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	19	18,3	28	15,1	0,047	5	4,7	24	11,6	
	CA	49	47,1	88	47,3		53	49,5	79	38,2	
	CC	36	34,6	70	37,6		49	45,8	104	50,2	
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	5	4,8	6	3,3	0,009	7	6,5	37	15,7	
	CG	28	27,2	42	23,2		57	52,8	89	37,7	
	GG	70	68	133	73,5		44	40,7	110	46,6	
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	76	71,7	137	74,4	0,041	66	61,7	145	62	
	AG	29	27,4	41	22,3		33	30,8	74	31,6	
	GG	1	0,9	6	3,3		8	7,5	15	6,4	
rs2549513 xp. 16	AA	90	85,7	167	90,8	0,005	78	75,7	178	75,1	
	AC	15	14,3	17	9,2		21	20,4	58	24,5	
	CC	0	0	0	0		4	3,9	1	0,4	
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	15	14,3	29	15,7	0,005	53	49,1	93	46	
	CT	36	34,3	96	51,9		40	37	85	42,1	
	TT	54	51,4	60	32,4		15	13,9	24	11,9	
rs1333049 xp. 9	CC	21	19,8	42	22,4	0,005	28	25,9	57	23,8	
	GC	60	55,6	97	51,9		55	50,9	121	50,6	
	GG	25	23,6	48	25,7		25	23,2	61	25,5	
rs10757278 xp. 9	AA	26	24,5	49	25,9	0,005	25	23,2	61	25,6	
	AG	59	55,7	96	50,8		55	50,9	120	50,4	
	GG	21	19,8	44	23,3		28	25,9	57	24	
rs499818 xp. 6	AA	7	6,6	15	8	0,005	4	3,7	14	5,8	
	AG	42	39,6	61	32,6		45	41,7	91	38,1	
	GG	57	53,8	111	59,4		59	54,6	134	56,1	

Таблица 6

Частоты генотипов ОНП у больных с МС (по критериям IDF, 2005) и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные				p	Некоренные				p
		МС(+)		МС(-)			МС(+)		МС(-)		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	27	23,9	22	10,8	0,008	18	11,8	15	10,1	
	CA	53	46,9	107	52,5		70	46,1	64	43	
	CC	33	29,2	75	36,8		64	42,1	70	47	
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	4	3,6	6	3	0,000	23	13,6	68	31,6	
	CG	29	26,4	54	26,7		74	43,8	86	40	
	GG	77	70	142	70,3		72	42,6	61	28,4	
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	73	64,6	149	72,3	0,009	98	56,3	117	53,9	
	AG	39	34,5	45	21,8		61	35,1	68	31,3	
	GG	1	0,9	12	5,8		15	8,6	32	14,7	
rs2549513 xp. 16	AA	95	84,8	192	93,2	0,016	126	74,6	165	76	
	AC	17	15,2	14	6,8		40	23,7	48	22,1	
	CC	0	0	0	0		3	1,8	4	1,8	
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	20	18	29	14,1	0,005	70	45,8	68	45,9	
	CT	45	40,5	93	45,4		61	39,9	57	38,5	
	TT	46	41,4	83	40,5		22	14,4	23	15,5	
rs1333049 xp. 9	CC	24	21,2	42	20,4	0,005	37	21,4	46	21,1	
	GC	62	54,9	114	55,3		88	50,9	122	56	
	GG	27	23,9	50	24,3		48	27,7	50	22,9	
rs10757278 xp. 9	AA	27	24,1	50	24,3	0,005	46	26,6	55	25,2	
	AG	60	53,6	114	55,3		90	52	119	54,6	
	GG	25	22,3	42	20,4		37	21,4	44	20,2	
rs499818 xp. 6	AA	6	5,3	17	8,3	0,005	12	6,9	11	5	
	AG	41	36,3	75	36,4		68	39,1	84	38,5	
	GG	66	58,4	114	55,3		94	54	123	56,4	

Таблица 7

Частоты генотипов ОНП у больных с МС (по критериям IDF, 2005) и в контрольной группе в зависимости от этнической и гендерной принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные								Некоренные										
		Мужчины				p	Женщины				p	Мужчины				p	Женщины			
		МС(+)		МС(-)			МС(+)		МС(-)			МС(+)		МС(-)			МС(+)		МС(-)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
rs17465637 MIA3	AA	21	25,3	14	11,2	0,029	6	20	8	10,1		12	11	5	4,8		6	14	10	22,7
	CA	38	45,8	68	54,4		15	50	39	49,4		49	45	44	41,9		21	48,8	20	45,5
	CC	24	28,9	43	34,4		9	30	32	40,5		48	44	56	53,3		16	37,2	14	31,8
rs619203 ROS1	CC	4	4,9	5	4		0	0	1	1,3	0,016	10	8,6	28	21,9		13	24,5	40	46
	CG	23	28,8	30	24,2		6	20	24	30,8		56	48,3	55	43		18	34	31	35,6
	GG	53	66,3	89	71,8		24	80	53	67,9		50	43,1	45	35,2		22	41,5	16	18,4
rs4804611 ZNF627	AA	52	62,7	97	76,4	0,034	21	70	52	65,8		72	60,5	77	60,6		26	47,3	40	44,4
	AG	30	36,1	26	20,5		9	30	19	24,1		39	32,8	36	28,3		22	40	32	35,6
	GG	1	1,2	4	3,1		0	0	8	10,1		8	6,7	14	11		7	12,7	18	20
rs2549513 xp. 16	AA	68	82,9	117	91,4		27	90	75	96,2		85	74,6	91	71,7		41	74,5	74	82,2
	AC	14	17,1	11	8,6		3	10	3	3,8		28	24,6	32	25,2		12	21,8	16	17,8
	CC	0	0	0	0		0	0	0	0		1	0,9	4	3,1		2	3,6	0	0
rs1376251 TAS2R50	CC	16	19,5	17	13,4		4	13,8	12	15,4		52	47,7	48	46,2		18	40,9	20	45,5
	CT	31	37,8	57	44,9		14	48,3	36	46,2		43	39,4	43	41,3		18	40,9	14	31,8
	TT	35	42,7	53	41,7		11	37,9	30	38,5		14	12,8	13	12,5		8	18,2	10	22,7
rs1333049 xp. 9	CC	21	25,3	26	20,3		3	10	16	20,5		35	29,4	29	22,7		2	3,7	17	18,9
	GC	44	53	66	51,6		18	60	48	61,5		54	45,4	72	56,3		34	63	50	55,6
	GG	18	21,7	36	28,1		9	30	14	17,9		30	25,2	27	21,1		18	33,3	23	25,6
rs10757278 xp. 9	AA	18	21,7	37	28,9		9	31	13	16,7		29	24,4	29	22,7		17	31,5	26	28,9
	AG	43	51,8	65	50,8		17	58,6	49	62,8		55	46,2	70	54,7		35	64,8	49	54,4
	GG	22	26,5	26	20,3		3	10,3	16	20,5		35	29,4	29	22,7		2	3,7	15	16,7
rs499818 xp. 6	AA	5	6,1	11	8,6		1	3,3	6	7,7		5	4,2	7	5,4		7	12,7	4	4,5
	AG	28	33,7	49	38,3		13	43,3	26	33,3		50	42	51	39,5		18	32,7	33	37,1
	GG	50	60,2	68	53,1		16	53,3	46	59		64	53,8	71	55		30	54,5	52	58,4

(p=0,000), АГ (p=0,033), КАС (p=0,000), ИМ (p=0,009), гипертриглицеридемия (ГТГ) (p=0,000), сниженным уровнем ЛВП-ХС (p=0,000) и ИА (p=0,000) у некоренных жителей. Как у мужчин (p=0,016), так и женщин (p=0,005) носители генотипа CC реже страдали МС, чем носители генотипа GG. АГ чаще диагностировалась у женщин с генотипом GG, чем у носительниц генотипа CC (p=0,002). КАС реже выявлялся у носителей генотипа CC, по сравнению с носителями генотипа CG у мужчин (p=0,020) и генотипа GG у женщин (p=0,012). ИМ чаще болели мужчины с генотипом CG в отличие от носителей генотипа CC (p=0,009). Абдоминальное ожирение (АО), ГТГ, низкий уровень ЛПВП и повышенный индекс атерогенности (ИА) чаще встречался у носителей генотипов CG и GG, по сравнению с носителями генотипа CC (АО — 43,2 vs 38,3 vs 18,5%; ГТГ — 43,5 vs 46,6 vs 9,9%; низкий уровень ЛПВП — 44 vs 44 vs 12,1%; ИА — 40,6 vs 46,6 vs 12,8%, соответственно, p=0,000). В 2005г были опубликованы результаты 3-этапного исследования, выполненного в США, где была показана ассоциация данного ОНП

с ИМ [12]. Но в более поздних работах ассоциации rs619203 с ИБС и ИМ не было найдено [4, 13, 14]. В российском исследовании, выполненном в Новосибирске, была показана ассоциация у носителей генотипа CC с ростом, окружностью бедер, ИМТ, ОХС, ЛВП-ХС и ТГ [3].

Rs4804611 гена ZNF627 (хромосома (19p13.2)). Получена ассоциация rs4804611 с МС (p=0,009), АГ (p=0,033) и АО по критериям IDF (p=0,023) у коренных жителей, также с КАС (p=0,002) у некоренных жителей. У коренных мужчин носителей генотипа AG чаще встречался МС по сравнению с контролем (36,1 vs 20,5%, соответственно, p=0,034). У коренных женщин носительниц генотипа AA значимо чаще выявлялась АГ по сравнению с контролем (77,6 vs 54,9%, соответственно, p=0,033). У коренных жителей АО чаще встречалось у носителей генотипа AA по сравнению с носителями генотипов AG и GG (IDF — 70,2 vs 28,2 vs 1,6%, p=0,023; Азия — 69,4 vs 28,2 vs 2,3% p=0,049, соответственно). Среди некоренных женщин КАС чаще диагностировался у носительниц генотипа AA по сравнению с контролем (62,5 vs 40,7%, соответ-

Таблица 8

Частоты генотипов ОНП у больных с КАС и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные				p	Некоренные				p
		КАС(+)		КАС(-)			КАС(+)		КАС(-)		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
rs17465637 <i>MIA3</i>	AA	32	15,8	29	14,7		18	7,9	27	15,7	0,046
	CA	105	52	86	43,7		101	44,1	72	41,9	
	CC	65	32,2	82	41,6		110	48	73	42,4	
rs619203 <i>ROS1</i>	CC	8	4	4	2,1		24	10,5	73	28,6	0,000
	CG	48	24,2	52	26,8		101	44,1	94	36,9	
	GG	142	71,7	138	71,1		104	45,4	88	34,5	
rs4804611 <i>ZNF627</i>	AA	142	69,6	144	73,8		145	63,3	132	51,4	0,002
	AG	56	27,5	42	21,5		72	31,4	89	34,6	
	GG	6	2,9	9	4,6		12	5,2	36	14	
rs2549513 xp. 16	AA	178	87,3	181	93,8	0,027	162	72,3	209	80,1	0,006
	AC	26	12,7	12	6,2		55	24,6	52	19,9	
	CC	0	0	0	0		7	3,1	0	0	
rs1376251 <i>TAS2R50</i>	CC	34	16,8	26	13,3	0,007	107	46,7	77	45,6	
	CT	77	38,1	105	53,8		90	39,3	67	39,6	
	TT	91	45	64	32,8		32	14	25	14,8	
rs1333049 xp. 9	CC	47	22,9	35	17,9		56	24,5	48	18,3	
	GC	113	55,1	110	56,1		122	53,3	138	52,7	
	GG	45	22	51	26		51	22,3	76	29	
rs10757278 xp. 9	AA	46	22,4	51	25,9		51	22,3	78	29,9	0,047
	AG	111	54,1	110	55,8		121	52,8	138	52,9	
	GG	48	23,4	36	18,3		57	24,9	45	17,2	
rs499818 xp. 6	AA	14	6,9	15	7,6		12	5,2	17	6,5	
	AG	75	36,8	67	34		89	38,5	98	37,7	
	GG	115	56,4	115	58,4		130	56,3	145	55,8	

ственно, $p=0,008$). Ассоциации rs4804611 с ИМ, уровнями липидов крови и индексом НОМА-IR не найдено. Не найдена ассоциация данного ОНП с ИМ также в исследованиях, проведенных в Германии [13] и США [4]. В то же время, в более раннем 3-х этапном исследовании, выполненном в США, была показана ассоциация rs4804611 с ИМ [12]. Эта ассоциация также была подтверждена в Японии [7]. В российском исследовании ассоциации rs4804611 с ИМ и уровнями эндогенных показателей также не было обнаружено [3].

Rs2549513 (16-я хромосома). Найдена ассоциация rs2549513 с МС ($p=0,016$), АГ ($p=0,028$), коронарным атеросклерозом ($p=0,027$), гиперхолестеринемией (ГХС) ($p=0,037$), ГТГ ($p=0,008$), сниженным уровнем ЛВП-ХС ($p=0,044$) и ИА ($p=0,025$) у коренных, также с КАС ($p=0,006$) и ИМ ($p=0,001$) у некоренных жителей. При разделении по полу у коренных жителей ассоциации с МС не получено. Коренные женщины, носительницы генотипа AA, чаще страдали АГ, чем женщины с генотипом AC (89,5 vs 10,5% соответственно, $p=0,028$). В общей группе мужчин и женщин обеих этнических групп получена ассоциация с КАС. Так, у носителей генотипа AC чаще выявлялся КАС, по сравнению с контролем (коренные: 12,7 vs 6,2%,

$p=0,027$; некоренные: 24,6 vs 19,9%, $p=0,006$, соответственно). При разделении по полу аналогичная ассоциация с КАС была получена в группе некоренных женщин (21,9 vs 18,6%, соответственно, $p=0,024$). Ассоциация с ИМ найдена среди некоренных жителей, как в общей группе, так и при разделении по полу у мужчин: носители генотипа AA чаще страдали ИМ в отличие от носителей генотипов AC и CC (все: 73,3 vs 21,6 vs 5,2%, $p=0,001$; мужчины: 75,7 vs 20,4 vs 3,9%, $p=0,041$, соответственно). У коренных жителей данный ОНП ассоциировался с ГХС, ГТГ, низким уровнем ЛВП-ХС и ИА: у носителей генотипа AC почти в 2,5 раза чаще выявлялись ГХС и ГТГ (ГХС — ОШ = 2,423, 95% ДИ 1,032-5,686, $p=0,043$; ГТГ — ОШ = 2,505, 95% ДИ 1,253-5,008, $p=0,012$), также почти в 2 раза чаще встречались низкий уровень ЛВП-ХС и повышенный ИА (низкий уровень ЛВП-ХС — ОШ = 2,022, 95% ДИ 1,008-4,055, $p=0,044$; ИА — ОШ = 2,228, 95% ДИ 1,103-4,499, $p=0,033$). В российском исследовании (Новосибирск) ассоциации rs2549513 с ИМ не выявлено. Выявлена ассоциация генотипов с уровнями ОХС, ЛНП-ХС, ИА и глюкозы [3]. По данным Фрамингемского исследования rs2549513 ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [5].

Таблица 9

Частоты генотипов ОНП у больных с КАС и в контрольной группе в зависимости от этнической и гендерной принадлежности

ОНП	Генотипы	Коренные								Некоренные										
		Мужчины				p	Женщины				p	Мужчины				p	Женщины			
		КАС(+)		КАС(-)			КАС(+)		КАС(-)			КАС(+)		КАС(-)			КАС(+)		КАС(-)	
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%
rs17465637 MIA3	AA	29	16,4	18	15,9	0,040	3	12	11	13,1		13	6,6	16	13,8		5	16,1	11	19,6
	CA	93	52,5	44	38,9		12	48	42	50		86	43,4	46	39,7		15	48,4	26	46,4
	CC	55	31,1	51	45,1		10	0	50	31		99	50	54	46,6		11	35,5	19	33,9
rs619203 ROS1	CC	8	4,6	3	2,7		0	0	1	1,2	0,020	17	8,6	27	18,4		7	21,9	46	42,6
	CG	42	24,3	28	25,2		6	24	24	28,9		91	46,2	55	37,4		10	31,3	39	36,1
	GG	123	71,1	80	72,1		19	76	58	69,9		89	45,2	65	44,2		15	46,9	23	21,3
rs4804611 ZNF627	AA	126	70,4	87	78,4		16	64	57	67,9		125	63,5	86	59,7		20	62,5	46	40,7
	AG	48	26,8	22	19,8		8	32	20	23,8		60	30,5	47	32,6		12	37,5	42	37,2
	GG	5	2,8	2	1,8		1	4	7	8,3		12	6,1	11	7,6		0	0	25	22,1
rs2549513 xp. 16	AA	155	86,6	102	92,7		23	92	79	95,2		139	72,4	117	79,1		23	71,9	92	81,4
	AC	24	13,4	8	7,3		2	8	4	4,8		48	25	31	79		7	21,9	21	18,6
	CC	0	0	0	0		0	0	0	0		5	2,6	0	0		2	6,3	0	0
rs1376251 TAS2R50	CC	29	16,3	15	13,4	0,006	5	20,8	11	13,1		95	48,2	51	45,1		12	37,5	26	46,4
	CT	68	38,2	64	57,1		9	37,5	41	49,4		77	39,1	48	42,5		13	40,6	19	33,9
	TT	81	45,5	33	29,5		10	41,7	31	37,3		25	12,7	14	12,4		7	21,9	11	19,6
rs1333049 xp. 9	CC	43	23,9	20	17,7		4	16	15	18,1		56	28,3	29	19,5		0	0	19	16,8
	GC	98	54,4	59	52,2		15	60	51	61,4		99	50	77	51,7		23	74,2	61	54
	GG	39	21,7	34	30,1		6	24	17	20,5		43	21,7	43	28,9		8	25,8	33	29,2
rs10757278 xp. 9	AA	40	22,2	35	30,4		6	24	16	19,5		44	22,2	42	28,4		7	22,6	36	31,9
	AG	96	53,3	59	51,3		15	60	51	62,2		98	49,5	77	52		23	74,2	61	54
	GG	44	24,4	21	18,3		4	16	15	18,3		56	28,3	29	19,6		1	3,2	16	14,2
rs499818 xp. 6	AA	12	6,7	10	8,8		2	8,3	5	6		10	5	8	18		2	6,3	9	8
	AG	65	36,1	38	33,6		10	41,7	29	34,5		78	39,2	58	39,2		11	34,4	40	35,7
	GG	103	57,2	65	57,5		12	50	50	59,5		111	55,8	82	55,4		19	59,4	63	56,3

Rs1376251 гена *TAS2R50* (MIM 609627) (12-я хромосома (12p13.2)). Получена ассоциация rs1376251 с АГ (p=0,023), КАС (p=0,007), ИМ (p=0,002), ГТГ (p=0,039) у коренных жителей. С индексом НОМА-IR получена ассоциация на уровне тенденции: у носителей генотипа ТТ чаще выявлялся повышенный индекс ИР по сравнению с носителями генотипа СТ (46,4 vs 35,7%, соответственно, p=0,050). В общей группе без разделения по полу и среди мужчин у носителей генотипа СС чаще диагностировалась АГ по сравнению с контролем (все — 18,1 vs 10,9%, p=0,023; мужчины — 18,8 vs 9,6%, p=0,004, соответственно). В то же время, КАС и ИМ чаще диагностировались у носителей генотипа ТТ по сравнению с контролем (КАС — все 45 vs 32,8%, p=0,007; мужчины — 45,5 vs 29,5%, p=0,006; ИМ — все 51,3 vs 33,9%, p=0,002; мужчины — 51,4 vs 32,4%, p=0,005, соответственно). У носителей генотипа СС чаще встречалась ГТГ по сравнению с контролем (20 vs 13,3%, соответственно, p=0,039). У некоренных жителей ассоциации данного ОНП с изучаемыми факторами не найдено. Ассоциации rs1376251 с ИМ не обнаружено также в Германии [13] и США

[4]. Хотя в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, была показана ассоциация этого ОНП с ИМ [12]. В российском исследовании выявлена ассоциация генотипов rs1376251 с уровнем глюкозы. У мужчин с ИМ этот ОНП ассоциирован с ЛВП-ХС. У женщин в контрольной группе была выявлена ассоциация с частотой сердечных сокращений, а у женщин с ИМ — с отношением ОТ/ОБ и ТГ [3].

Rs1333049 (9-я хромосома). Генотип СG ассоциирован с КАС у некоренных женщин (p=0,030) и ГХС-ЛНП у коренных женщин (p=0,019). Ассоциации с МС, АГ, ИМ и другими изучаемыми факторами не обнаружено. В российском исследовании было показано, что отношение шансов иметь ИМ для носителей генотипа СС повышено почти в 2 раза, носительство генотипа СG являлось протективным фактором в отношении риска развития ИМ [3]. По данным зарубежных авторов, rs1333049 ассоциирован с ранним началом ИБС, повторным ИМ и сердечной смертью после острого коронарного синдрома [12, 15].

Заключение

По данным нашего исследования, существуют ассоциации изучаемых патологий с различными генетическими маркерами у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Получены следующие ассоциации: с МС — ОНП rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627*, rs17465637 гена *MIAF3* у коренного и rs619203 гена *ROS1*, rs1333049 (хр. 9) у некоренного населения; с АГ — ОНП rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* у коренного и rs619203 гена *ROS1* у некоренного населения; с КАС — ОНП rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs17465637 гена *MIAF3* у коренного и rs619203 гена *ROS1*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs17465637 гена *MIAF3* у некоренного населения;

с ИМ — ОНП rs1376251 гена *TAS2R50* у коренного и rs619203 гена *ROS1*, rs2549513 (хр. 16), rs17465637 гена *MIAF3* у некоренного населения Якутии. Данные генетические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития ССЗ на российской (якутской) популяции.

Благодарности. Работа выполнена в рамках программы Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Якутский научный центр комплексных медицинских проблем” (ЯНЦ КМП) “Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии” при научно-методической помощи Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины” (г. Новосибирск).

Литература

- Dankovtseva EN, Zateyshchikov DA, Chudakova DA, et al. Associations of Hemostasis Factors Genes With Early Development of Ischemic Heart Disease and Manifestation of Myocardial Infarction in Young Age. *Kardiologiya* 2005; 12: 17-24. (In Russ.) Данковцева Е. Н., Затеишичиков Д. А., Чудакова Д. А. и др. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией ИМ в молодом возрасте. *Кардиология* 2005; 12: 17-24.
- Pchelina SN, Sirotkina OV, Sheidina AM, et al. Genetic Factors of Risk of Development of Myocardial Infarction in Young Men Living in North-West Region of Russia. *Kardiologiya* 2007; 7: 29-34. (In Russ.) Пчелина С. Н., Сироткина О. В., Шейдина А. М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология* 2007; 7: 29-34.
- Maksimov VN, Kulikov IV, Orlov PS, et al. Evaluation of association between 9 genetic polymorphism and myocardial infarction in the Siberian population. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2012; 5: 24-9. (In Russ.) Максимов В. Н., Куликов И. В., Орлов П. С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестн. Рос. акад. мед. наук* 2012; 5: 24-9.
- Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB, et al. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. *Am Heart J* 2007; 154 (5): 969-75.
- Larson MG, Atwood LD, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes. *BMC Med Genet* 2007; 19 (8): S5.
- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 2357: 443-53.
- 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; 45(4): 216-21.
- 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): 1213-7.
- Schunkert H, Götz 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): 1675-84.
- Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113 (1): 156-75.
- Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, 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.
- Shiffman D, Ellis SG, Rowland CM, et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 596-605.
- Koch W, Hoppmann P, Schömig A, Kastrati A. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial infarction: A replication study. *Int J Cardiol* 2009; 147 (1): 38-41.
- Theodoraki EV, 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; 47 (12): 1471-73.
- Buysschaert I, Carruthers KF, Dunbar DR, 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): 1132-41.