

## ПРОВЕРКА АССОЦИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *KIF6*, *PALLD*, *SNX19*, *MYH15*, *VAMP8* ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКОМЕТРА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ

Максимов В. Н.<sup>1,3</sup>, Иванова А. А.<sup>1</sup>, Орлов П. С.<sup>1,2</sup>, Савченко С. В.<sup>3,4</sup>, Воевода М. И.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs20455 гена *KIF6*, rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*, rs1010 гена *VAMP8*, включенных в рискметр ишемической болезни сердца в исследовании корпорации Celera (США), с внезапной сердечной смертью.

**Материал и методы.** В исследование включена группа лиц, умерших внезапной сердечной смертью, сформированная по критериям ВОЗ ( $n=352$ , средний возраст —  $53,3\pm 8,9$ ), контрольная группа, подобранная по полу и возрасту из банка ДНК исследований HAPIEE, MONICA ( $n=381$ , средний возраст —  $53,1\pm 8,3$ ), группа подростков ( $n=296$ , средний возраст —  $15,6\pm 0,9$ ). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из миокарда лиц, умерших внезапной сердечной смертью, и венозной крови лиц, включенных в контрольные группы. Генотипирование выполнено методом Real-time PCR с использованием технологии TaqMan-зондов (Applied Biosystems).

**Результаты.** По частотам генотипов и аллелей полиморфизмов rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15* не было найдено статистически значимых различий между группами. В группе лиц старше 50 лет, умерших внезапной сердечной смертью, выявлено статистически значимое уменьшение доли носителей генотипа GG полиморфизма rs20455 гена *KIF6* (9,0%) по сравнению с контрольной группой (17,8%) ( $p=0,009$ , ОШ=0,456, 95% ДИ 0,256-0,810). В группе мужчин старше 50 лет, умерших внезапной сердечной смертью, найдено значимое уменьшение доли носителей генотипа CC (8,0%) ( $p=0,002$ , ОШ=0,328, 95% ДИ 0,159-0,678) и увеличение доли носителей генотипа CT (49,6%) ( $p=0,025$ , ОШ=1,729, 95% ДИ 1,084-2,758) полиморфизма rs1010 гена *VAMP8* по сравнению с контрольной группой (21,0%, 36,3%, соответственно).

**Заключение.** Полиморфизмы rs20455 гена *KIF6* и rs1010 гена *VAMP8* ассоциированы с внезапной сердечной смертью.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, рискметр, ген rs20455, *KIF6*, rs7439293, *PALLD*, rs2298566, *SNX19*, rs3900940, *MYH15*, rs1010, *VAMP8*.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>Учреждение РАН — Институт Цитологии и Генетики Сибирского Отделения РАН, Новосибирск; <sup>3</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; <sup>4</sup>ГУЗ Новосибирское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Иванова А. А.\* — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Орлов П. С. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Савченко С. В. — д.м.н., профессор кафедры судебной медицины, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ivanova\_a\_a@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Рукопись получена 25.12.2014

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 28.01.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 12–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-12-18>

## EVALUATION OF THE GENETIC RISKOMETER COMPONENTS *KIF6*, *PALLD*, *SNX19*, *MYH15*, *VAMP8* FOR ISCHEMIC HEART DISEASE WITH SUDDEN CARDIAC DEATH

Maksimov V. N.<sup>1,3</sup>, Ivanova A. A.<sup>1</sup>, Orlov P. S.<sup>1,2</sup>, Savchenko S. V.<sup>3,4</sup>, Voevoda M. I.<sup>1,2</sup>

**Aim.** The study of mononucleotide polymorphisms associations rs20455 gene *KIF6*, rs7439293 gene *PALLD*, rs2298566 gene *SNX19*, rs3900940 gene *MYH15*, rs1010 gene *VAMP8*, included into the Riskometer of ischemic heart disease of the Celera Corporation (USA), in sudden cardiac death.

**Material and methods.** To the study the group of persons included, died from sudden cardiac death, according to the WHO criteria ( $n=352$ , mean age —  $53,3\pm 8,9$  y.), control group from matched by age and gender from DNA bank of HAPIEE, MONICA studies ( $n=381$ , mean age —  $53,1\pm 8,3$  y.), adolescents group ( $n=296$ , mean age —  $15,6\pm 0,9$  y.). DNA extracted via the phenol-chloroform extraction from myocardium of the dyed due to sudden cardiac death, and from venous blood of controls. Genotyping performed with Real-time PCR method using the Taq-Man-catheters technology (Applied Biosystems).

**Results.** The prevalence of alleles rs7439293 gene *PALLD*, rs2298566 gene *SNX19*, rs3900940 gene *MYH15* did not statistically significantly differ among the groups. In those died suddenly older than 50 years, there was significant decrease of carriers of GG polymorphism rs20455 gene *KIF6* (9,0%) comparing to the controls (17,8%) ( $p=0,009$ , OR=0,456, 95% CI 0,256-0,810). In men older 50, died suddenly, there was significant decrease of the carriers of genotype CC (8,0%)

( $p=0,002$ , OR=0,328, 95% CI 0,159-0,678) and increase of CT genotype (49,6%) ( $p=0,025$ , OR=1,729, 95% CI 1,084-2,758) polymorphism rs1010 gene *VAMP8* comparing to the controls (21,0%, 36,3%, respectively).

**Conclusion.** Polymorphisms rs20455 gene *KIF6* and rs1010 gene *VAMP8* are associated with sudden cardiac death.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 12–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-12-18>

**Key words:** sudden cardiac death, mononucleotide polymorphism, riskometer, gene rs20455, *KIF6*, rs7439293, *PALLD*, rs2298566, *SNX19*, rs3900940, *MYH15*, rs1010, *VAMP8*.

<sup>1</sup>FSBI Scientific-Research Institute of Therapy and Prevention Medicine of SD RAS, Novosibirsk; <sup>2</sup>RAS Institution The Institute of Cytology and Genetics of Siberian RAS Department, Novosibirsk; <sup>3</sup>SEI HPE Novosibirsk State Medical University of the Federal Agency for Healthcare and Social Development, Novosibirsk; <sup>4</sup>SHI Novosibirsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Novosibirsk, Russia.

В 2007г американской корпорацией Celera было проведено крупномасштабное исследование с целью создания генетической шкалы риска ишемической болезни сердца (ИБС) и оценки ее информативности в отношении данной нозологии без учета традиционных факторов риска [1]. В исследование было включено пять однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs20455 гена *KIF6*, rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*, rs1010 гена *VAMP8*. Ранее исследуемые полиморфизмы были найдены ассоциированными с ИБС и инфарктом миокарда по данным ряда исследований, в том числе исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study). В основу исследования Celera легла другая работа по созданию генетической шкалы риска ИБС, в которую были включены 10 ОНП [2]. Но, в ходе ряда исследований случай-контроль, пять из десяти ОНП не подтвердили свою ассоциацию с ИБС, поэтому в исследовании корпорации Celera, целью которого было создание шкалы высокого генетического риска, данные ОНП включены не были. Для каждого участника исследования был проведен расчет индивидуального генетического риска. При наличии носительства патологического гомозиготного генотипа риск увеличивался на 1, при носительстве гетерозиготного генотипа риск не изменялся, а при носительстве непатологического аллеля в гомозиготной форме риск уменьшался на 1. В качестве высокого генетического риска был принят риск 3 и более. При статистической обработке полученных данных оказалось, что высокий генетический риск ассоциирован с ИБС (ОШ=1,64), после учета традиционных факторов риска (дислипидемии, артериальная гипертензия и другие), ассоциация сохранилась почти неизменной (ОШ=1,57). В когорте ARIC лица с высоким генетическим риском ИБС составили 4% [1].

Основной причиной развития внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц среднего возраста и старше является ИБС. Поэтому генетические маркеры риска ИБС могут быть информативными и в отношении риска развития ВСС.

Ген *KIF6* (6p21.2) кодирует один из белков суперсемейства кинезинов, которые регулируют внутриклеточный транспорт органелл, протеиновых комплексов и мРНК; rs20455 гена *KIF6* ассоциирован с ИБС и инфарктом миокарда по данным нескольких исследований [3-6].

Ген *PALLD* (4q32.3) кодирует белок палладин, который входит в состав микрофиламентов, контролирует клеточную форму, адгезию, клеточное взаимодействие. rs7439293 гена *PALLD* исследован в качестве генетического маркера риска атеросклероза сонных артерий и различных его исходов (инфаркт, инсульт, смерть) [7].

Ген *SNX19* кодирует сортирующий нексин 19 (11q25), входящий в состав мембраны цитоплазматических

пузырьков, участвует в процессах клеточного взаимодействия и транспорта протеинов.

Ген *MYH15* (3q13.13) кодирует тяжелую цепь миозина. Белок миозин играет важную роль в двигательной активности, входит в состав миофибрилл и миозиновых филаментов.

Ген *VAMP8* (2p11.2) кодирует протеин SNAP25, который входит в состав белкового комплекса синаптических пузырьков, rs1010 гена *VAMP8* ассоциирован с риском развития ИБС у женщин пожилого возраста [4]. На китайской популяции показано, что Т-аллель полиморфизма является аллелем риска развития ИБС [8].

Ранее в мире исследований ассоциации полиморфизмов rs20455 гена *KIF6*, rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*, rs1010 гена *VAMP8* с ВСС проведено не было.

### Материал и методы

В группу ВСС (n=352) были включены внезапно умершие лица, подвергнутые судебно-медицинской экспертизе и подходящие по критериям ВСС, по МКБ-10 ВОЗ, которые определяют ВСС как смерть сердечного генеза, наступившую в течение одного часа с момента возникновения первых симптомов, а при отсутствии свидетелей смерти допускается увеличение временного периода до 24 часов. В группу не были включены лица, умершие от инфаркта миокарда, который не относится по МКБ-10 к ВСС. Также из группы ВСС были исключены лица с признаками кардиомиопатий по данным аутопсии. Средний возраст умерших составил 53,30±8,85 лет, женщины составили 30,1%, мужчины — 69,9%. На аутопсии была забрана ткань миокарда в количестве 5-10 г, из которой в дальнейшем методом фенол-хлороформной экстракции выделена ДНК.

Контрольная группа (n=381) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных исследований HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease). Средний возраст в контрольной группе составил 53,12±8,36 лет, женщин было 32,3%, мужчин — 67,7%.

Группа подростков (n=296) сформирована из учащихся общеобразовательных школ, участвовавших в одномоментном популяционном исследовании школьников, проведенном НИИ терапии СО РАМН в 2003г. Группа подростков сформирована с целью оценки возможной динамики частот генотипов в разных возрастных группах. ДНК подростков выделена методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови. Средний возраст в группе составил 15,59±0,93 лет, девочек было 16,9%, мальчиков — 83,1%.

Генотипирование по выбранным однонуклеотидным полиморфизмам выполнено методом ПЦР

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизмов rs20455 гена *KIF6*,  
rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*, rs1010 гена *VAMP8*

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	ВСС		Контрольная группа		Подростки	
			n	%	n	%	n	%
<i>SNX19</i>	rs2298566	AA	18	5,4	14	3,7	16	5,5
		AC	108	32,4	125	33,2	94	32,2
		CC	207	62,2	238	63,1	182	62,3
		Итого:	333	100,0	377	100,0	292	100,0
<i>KIF6</i>	rs20455	AA	148	43,1	141	37,4	115	39,1
		AG	160	46,6	170	45,1	142	48,3
		GG	35	10,2	66	17,5	37	12,6
		Итого:	343	100,0	377	100,0	294	100,0
<i>PALLD</i>	rs7439293	AA	114	34,1	128	34,0	103	35,2
		AG	180	53,9	195	51,7	146	49,8
		GG	40	12,0	54	14,3	44	15,0
		Итого:	334	100,0	377	100,0	293	100,0
<i>VAMP8</i>	rs1010	CC	38	11,1	62	16,8	35	11,9
		CT	158	46,2	153	41,4	158	53,7
		TT	146	42,7	155	41,9	101	34,4
		Итого:	342	100,0	370	100,0	294	100,0
<i>MYH15</i>	rs3900940	CC	34	9,9	34	9,2	37	16,6
		CT	131	38,1	133	35,9	113	38,4
		TT	179	52,0	203	54,9	144	49
		Итого:	344	100,0	370	100,0	294	100,0

в реальном времени с использованием технологии TaqMan-зондов (Applied Biosystems, USA) по протоколам фирмы производителя на приборах StepOne Plus и AB 7900HT (Applied Biosystems, USA). Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 11.5, определены частоты генотипов, изучаемых ОНП в группе ВСС и в контрольных группах. В контрольной группе и группе подростков с использованием критерия хи-квадрат оценено соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Сравнение групп по частотам генотипов выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,05$ . Относительный риск ВСС по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону.

В контрольной группе на предмет ассоциации с выбранными полиморфизмами рассмотрены параметры внутреннего гомеостаза, такие как холестерин, ЛПВН, ЛПНП, триглицериды, артериальное давление, которые выступают в качестве модифицируемых факторов риска развития ИБС и, следовательно, ВСС. Нормальность распределения параметров

исследовали с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении дальнейшие расчеты производились с использованием теста ANOVA, в остальных случаях использовали тест Крускала-Уоллиса. В качестве уровня значимости также использовали  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН.

### Результаты

Частоты генотипов полиморфизмов rs20455 гена *KIF6*, rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15* в контрольной группе и группе подростков находятся в равновесии Харди-Вайнберга (табл. 1). По частотам генотипов rs1010 гена *VAMP8* в контрольной группе и группе подростков выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 5,08$ ,  $p < 0,005$ ;  $\chi^2 = 5,11$ ,  $p < 0,005$ , соответственно). Для исключения ошибок генотипирования rs1010 гена *VAMP8*, часть образцов ДНК была проверена с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Не было найдено статистически значимых различий между группами по частотам генотипов rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*.

В группе ВСС обнаружено статистически значимое уменьшение доли носителей генотипа GG поли-

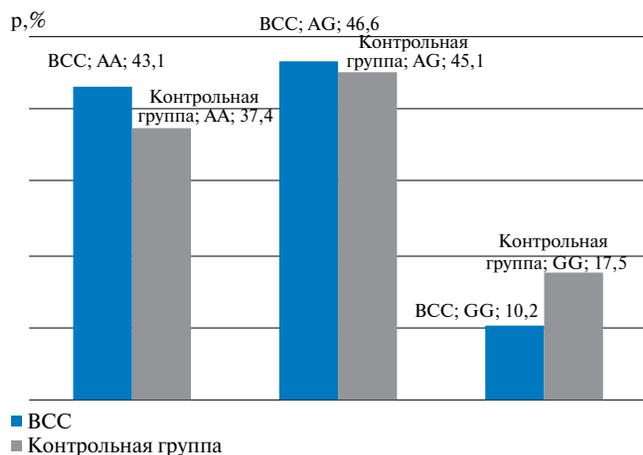


Рис. 1. Частоты генотипов полиморфизма rs20455 гена *KIF6* в группе ВСС и контрольной группе.

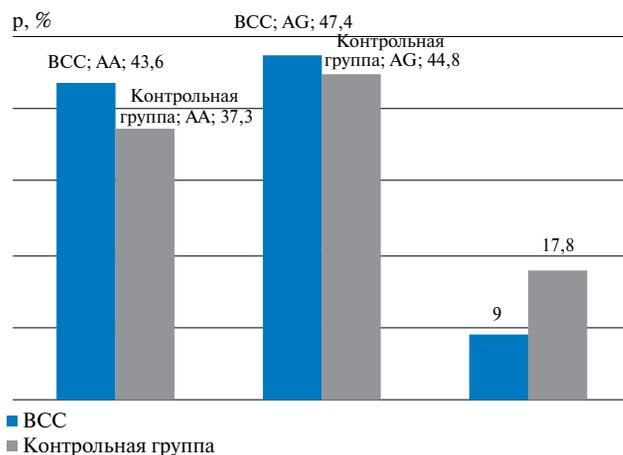


Рис. 2. Частоты генотипов полиморфизма rs20455 гена *KIF6* в группе ВСС и контрольной группе старше 50 лет.

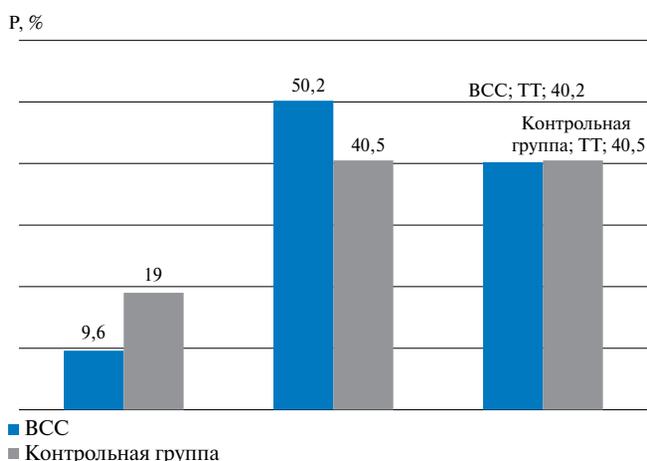


Рис. 3. Частоты генотипов rs1010 гена *VAMP8* в группе ВСС и контрольной группе старше 50 лет.

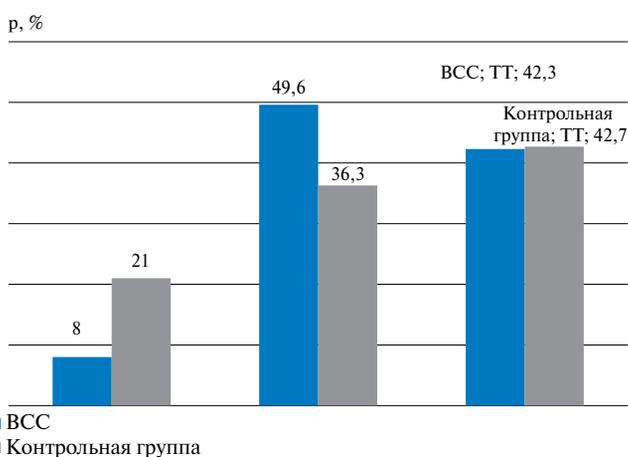


Рис. 4. Частоты генотипов rs1010 гена *VAMP8* в группе ВСС и контрольной группе мужчин старше 50 лет.

морфизма rs20455 гена *KIF6* (10,2%) по сравнению с контрольной группой (17,5%) (ОШ=0,535, 95% ДИ 0,345-0,831,  $p=0,005$ ) (рис. 1). При дальнейшем разделении групп по полу и возрасту данное различие сохранялось только в группе лиц старше 50 лет (рис. 2). В группе лиц, умерших ВСС в возрасте старше 50 лет, наблюдалось статистически значимое уменьшение доли носителей генотипа GG полиморфизма rs20455 гена *KIF6* (9,0%) по сравнению с контрольной группой (17,8%) (ОШ=0,456, 95% ДИ 0,256-0,810,  $p=0,009$ ). Возраст 50 лет выбран с целью разделения случаев ВСС с предположительно разной патогенетической основой. Как для любого мультифакторного состояния, для ВСС характерен большой вклад в развитие генетических факторов в более молодом возрасте, тогда как в возрасте старше 50 лет в развитие ВСС вносят вклад другие факторы, в частности ИБС.

По частотам генотипов полиморфизма rs1010 гена *VAMP8* не найдено статистически значимых различий

между группой ВСС и контрольной группой. Но при разделении групп по полу и возрасту найдены статистически значимые различия в группе старше 50 лет (рис. 3), в дальнейшем при разделении этой группы по полу ассоциация сохранилась в группе мужчин (рис. 4). Так доля носителей генотипа СТ в группе мужчин старше 50 лет, умерших ВСС (49,6%), значимо больше, чем в контрольной группе соответствующего пола и возраста (36,3%) (ОШ=1,729, 95% ДИ 1,084-2,729,  $p=0,025$ ). В группе мужчин старше 50 лет, умерших ВСС, доля носителей генотипа СС (8,0%) значимо меньше по сравнению с контрольной группой (21,0%) (ОШ=0,328, 95% ДИ 0,159-0,678,  $p=0,002$ ).

При сравнении группы подростков с контрольной группой и группой ВСС найдены статистически значимые различия по частотам генотипов rs1010 гена *VAMP8* и rs20455 гена *KIF6*.

По частотам генотипов rs1010 гена *VAMP8* наблюдается снижение носителей генотипа СТ в контрольной

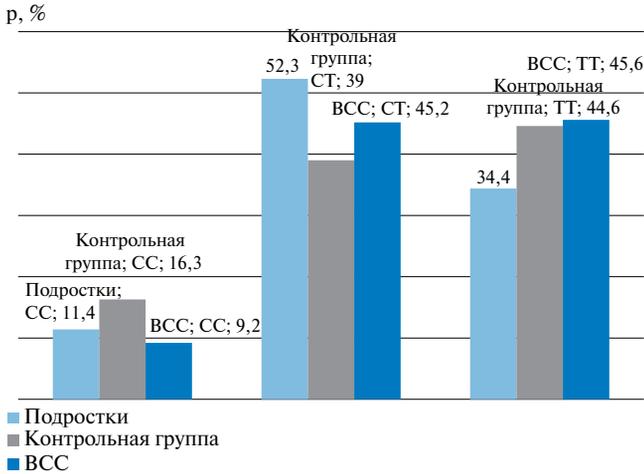


Рис. 5. Частоты генотипов rs1010 гена VAMP8 в группе подростков, контрольной группе и группе BCC (мужской пол).

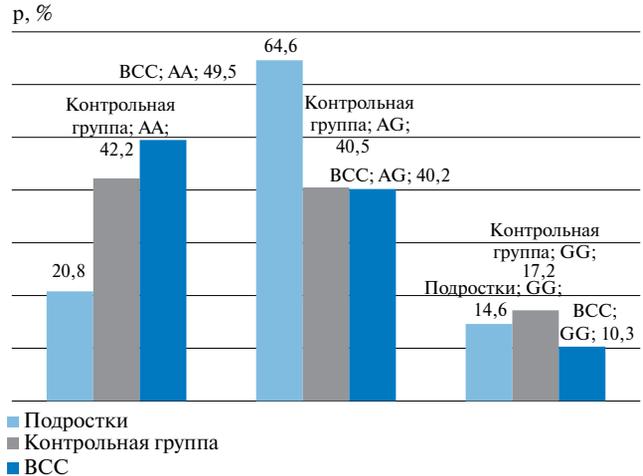


Рис. 6. Частоты генотипов rs20455 гена KIF6 в группе подростков, контрольной группе и группе BCC (женский пол).

ной группе (41,4%) по сравнению с группой подростков (53,6%) (ОШ=1,636, 95% ДИ 1,202-2,227,  $p=0,002$ ). При дальнейшем анализе данная ассоциация сохранилась у мужчин исследуемых групп (рис. 5). Так у мужчин контрольной группы доля генотипов СТ меньше по сравнению с группой мальчиков-подростков (ОШ=1,854, 95% ДИ 1,297-2,650,  $p=0,001$ ). Помимо этого, в контрольной группе мужчин наблюдается увеличение доли носителей генотипов ТТ (44,6%) по сравнению с группой мальчиков-подростков (34,4%) (ОШ=1,544, 95% ДИ 1,075-2,219,  $p=0,022$ ). Тоже увеличение носителей генотипов ТТ наблюдается и в группе мужчин, умерших ВСС (45,6%), по сравнению с группой мальчиков-подростков (34,4%) (ОШ=1,608, 95% ДИ 1,109-2,329,  $p=0,014$ ).

По частотам генотипов rs20455 гена KIF6 наблюдается статистически значимое различие в контрольной группе женщин и группе девочек-подростков. Сходные различия определяются и между группой девочек-подростков и группой женщин, умерших ВСС (рис. 6). Так в контрольной группе женщин наблюдается увеличение доли носительниц генотипа АА (49,5%) по сравнению с группой девочек-подростков (20,8%) (ОШ=2,779, 95% ДИ 1,264-6,111,  $p=0,012$ ). В группе женщин, умерших ВСС, и группе девочек-подростков различия сохраняются (ОШ=3,722, 95% ДИ 1,669-8,303,  $p=0,001$ ). В контрольной группе женщин и в группе женщин, умерших ВСС, статистически значимо меньше носительниц генотипа АГ (40,5%, 40,2%, соответственно) по сравнению с группой девочек-подростков (64,6%) (ОШ=0,374, 95% ДИ 0,186-0,751,  $p=0,006$ ; ОШ=0,369, 95% ДИ 0,180-0,756,  $p=0,008$ , соответственно).

По показателям внутреннего гомеостаза с уровнем диастолического артериального давления ассоцииро-

ван rs2298566 гена SNX19, других ассоциаций полиморфизмов с внутренними показателями выявить не удалось.

### Обсуждение

В исследование корпорации Celera были включены наиболее информативные в отношении риска развития ИБС полиморфизмы генов на момент исследования: rs20455 гена KIF6, rs7439293 гена PALLD, rs2298566 гена SNX19, rs3900940 гена MYH15, rs1010 гена VAMP8. Из исследования были исключены однонуклеотидные полиморфизмы, которые, хотя бы в одном исследовании, не подтвердили своей ассоциации с ИБС [1, 2]. Исследуемые гены показали неоднократную ассоциацию с ИБС, инфарктом миокарда и нарушениями липидного обмена в крупных многоцентровых исследованиях — например, ARIC, и нескольких исследованиях йцф\случай-контроль [6-8]. Мы предположили, что данные полиморфизмы вносят свой вклад и в развитие ВСС, как одной из форм ИБС. Кроме того, ИБС и ВСС имеют сходную патогенетическую основу. Ранее данные полиморфизмы не были изучены на наличие ассоциации с ВСС.

Согласно полученным нами результатам, полиморфизмы rs7439293 гена PALLD, rs2298566 гена SNX19, rs3900940 гена MYH15 не показали ассоциации с ВСС. Проведенное после исследования Celera исследование случай-контроль rs7439293 гена PALLD не выявило ассоциации полиморфизма с развитием атеросклероза сонных артерий и его фатальными исходами (инфаркт, инсульт, смерть) [7]. Исследования rs2298566 гена SNX19 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний проведено ранее не было; rs3900940 гена MYH15 был найден ассоциированным не только с ИБС, но и с некардиоэмболическим инсультом [9].

Обнаруженное в группе ВСС статистически значимое уменьшение доли носителей генотипа GG полиморфизма rs20455 гена *KIF6* по сравнению с контрольной группой свидетельствует об условно-протективной роли генотипа GG в отношении развития ВСС. Но, так как в ходе дальнейшего анализа выяснилось, что данная закономерность сохраняется только в группе лиц старше 50 лет, можно сделать вывод о большей условно-протективной роли генотипа именно в этой возрастной группе. В двух мировых проспективных исследованиях CARE (Cholesterol and Recurrent Events), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) показана ассоциация полиморфизма с риском развития инфаркта миокарда, ИБС и положительная роль статинов, влияющая на этот риск [6]. Также показана ассоциация G аллеля этого полиморфизма с инфарктом миокарда и ИБС у женщин в исследовании Women's Health Study [5]. Ряд исследований случай-контроль не подтвердили описанную в предыдущих публикациях ассоциацию G-аллеля с ИБС и инфарктом миокарда: так, у жителей Коста-Рики G-аллель полиморфизма не увеличивает риск развития инфаркта миокарда, то же отсутствие ассоциации ОНП с ИБС показано в двух крупных рандомизированных исследованиях [10, 11]. Полученные нами результаты не противоречат данным предыдущих мировых исследований, поскольку исследования касались только ИБС и инфаркта миокарда, а ВСС, хотя и имеет сходную патофизиологическую основу с ИБС, но является отдельной нозологической формой со своими патогенетическими особенностями. Кроме того, нами были обнаружены статистически значимые различия между группой подростков, контрольной группой и группой ВСС по частотам генотипов полиморфизма. В контрольной группе женщин и группе женщин, умерших ВСС, наблюдается увеличение доли носительниц генотипа AA по сравнению с группой девочек — подростков. Помимо этого, в контрольной группе женщин и в группе женщин, умерших ВСС, статистически значимо меньше носительниц генотипа AG по сравнению с группой девочек-подростков. Полученные данные свидетельствуют о возрастной динамике частот генотипов в популяции, с возрастом из популяции элиминируются носительницы генотипа AG с соответственным увеличением носительниц генотипа AA в популяции. Но, судя по результатам исследования, данная динамика не обусловлена ВСС.

Также возрастная динамика генотипов показана для полиморфизма rs1010 гена *VAMP8*.

Наблюдается снижение доли носителей генотипа СТ в контрольной группе по сравнению с подростками, но при дальнейшем анализе данная ассоциация сохранилась только у мужской части исследуемых групп. Так, у мужчин контрольной группы доля носителей генотипа СТ меньше по сравнению с группой мальчиков-подростков. Параллельно с этим в конт-

рольной группе мужчин и группе мужчин, умерших ВСС, наблюдается увеличение доли носителей генотипов ТТ по сравнению с группой мальчиков-подростков. Полученные данные свидетельствуют о выбывании из популяции с возрастом носителей генотипа СТ, с соответствующим увеличением доли носителей генотипа ТТ. Отклонение наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе и группе подростков может быть связано с выявленной возрастной динамикой генотипов. Вклад ошибок генотипирования в отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в контрольных группах был исключен с помощью секвенирования. Полученные статистически значимые различия в контрольной группе и группе ВСС по частотам генотипов полиморфизма rs1010 гена *VAMP8* в группе мужчин старше 50 лет свидетельствуют о вкладе генотипа СТ в развитие ВСС, и об условно-протективной роли генотипа СТ в отношении развития ВСС в данной возрастной и половой группе. Роль генотипа СТ в развитии ВСС может объяснять выбывание мужчин — носителей данного генотипа — из популяции с возрастом. Полученные данные не противоречат результатам мировых исследований. Так, в Китае показано, что Т-аллель ассоциирован с риском ИБС [8].

По показателям внутреннего гомеостаза с уровнем диастолического артериального давления ассоциирован rs2298566 гена *SNX19*. Исследований данного полиморфизма с риском развития других сердечно-сосудистых заболеваний, кроме исследования Celera, проведено не было, полученная ассоциация может лишь косвенно свидетельствовать о вкладе полиморфизма в развитие артериальной гипертензии.

### Заключение

Впервые проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs20455 гена *KIF6*, rs7439293 гена *PALLD*, rs2298566 гена *SNX19*, rs3900940 гена *MYH15*, rs1010 гена *VAMP8* с ВСС. Мужчины — носители генотипа СТ rs1010 гена *VAMP8* — в возрасте старше 50 лет имеют повышенный риск развития ВСС. Генотип СТ rs1010 гена *VAMP8* в группе мужчин старше 50 лет и генотип GG полиморфизма rs20455 гена *KIF6* в группе старше 50 лет обладают условно-протективной ролью в отношении развития ВСС.

**Благодарности.** Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину и профессору Софье Константиновне Малютиной за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт НАPIEE и MONICA, а также д.м.н. Диане Вахтанговне Денисовой за предоставленную возможность сформировать группу подростков.

Работа поддержана грантом РФФИ № 10-04-01448а.

## Литература

1. Bare LA, Morrison AC, Rowland CM, et al. Five common variants identify elevated genetic risk for coronary heart disease. *Genetics in medicine* 2007; 10: 682-9.
2. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the atherosclerosis risk in communities study. *American journal of epidemiology* 2007; 1: 28-35.
3. Wu G1, Li GB, Dai B. Association of KIF6 variant with lipid level and angiographic coronary artery disease events risk in the Han Chinese population. *Molecules* 2012; 17(9): 11269-80.
4. Akao H, Polisecki E, Kajinami K, et al. KIF6, LPA, TAS2R50, and VAMP8 genetic variation, low density lipoprotein cholesterol lowering response to pravastatin, and heart disease risk reduction in the elderly. *Atherosclerosis* 2012; 220(2): 456-62.
5. Shiffman D, Chasman DI, Zee R, et al. A kinesin family member 6 variant is associated with coronary heart disease in the Women's Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(4): 444-8.
6. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM, et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(4): 435-43.
7. Hoke M, Schillinger M, Dick P, et al. Polymorphism of the palladin gene and cardiovascular outcome in patients with atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(4): 365-71.
8. Duan CC, Xu LX, Chen Q. Association of the polymorphism of synaptobrevins/vesicle-associated membrane proteins 8 gene with coronary heart disease in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2010; 27(3): 329-32.
9. Luke MM, Lalouschek W, Rowland CM, et al. Polymorphisms associated with both noncardioembolic stroke and coronary heart disease: vienna stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(5): 499-504.
10. Bare LA, Ruiz-Narvaéz EA, Tong CH, et al. Investigation of KIF6 Trp719Arg in a case-control study of myocardial infarction: a Costa Rican population. *PLoS One* 2010; 5(9): e13081.
11. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Hovingh GK, et al. The 719Arg variant of KIF6 and cardiovascular outcomes in statin-treated, stable coronary patients of the treating to new targets and incremental decrease in end points through aggressive lipid-lowering prospective studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(1): 51-7.

## Основные причины отказа в публикации в Российском кардиологическом журнале

Данные уточнённые критерии вступают в силу для статей, поступивших в редакцию с 01.10.2015.

**Причины отказа в первичном рассмотрении (до устранения, но не более двух существенных доработок):**

- неправильное оформление рукописи согласно общим требованиям;
- библиография или текст содержат гиперссылки, свидетельствующие о копировании материала из Интернета;
- библиография или текст содержат разнящиеся элементы структуры текста (интервалы, шрифты, кегли и т.п.), что свидетельствует о "лоскутной" его природе;
- библиография оформлена разнородно, что свидетельствует о вторичности её содержимого;
- проверка в системе Антиплагиат, без учёта библиографии, показала значительную долю заимствованного текста;
- опечатки в названии, подзаголовках, именах авторов, свидетельствующие о небрежности и невычитанности текста перед отправкой;
- большое количество ошибок и опечаток в резюме, неадекватная структура резюме, неадекватное содержание резюме — статья далее не рассматривается.

**Причины отказа при первичном рассмотрении (до устранения — не более двух раз, или без возможности коррекции):****1) текстологические**

- язык текста не удовлетворяет критериям научного стиля;

- язык текста не даёт целостной и чёткой картины, в нём нет однозначности и ясности цели и методов исследования (для оригинальной статьи), нет чётко поставленной проблемы, не обозначена актуальность и необходимость написания этого текста в общем (для обзора литературы);

- русский язык текста (для русскоязычных авторов) грамматически и стилистически не выверен, текст косноязычен;

- большое количество ошибок и опечаток, включая пунктуацию.

**2) научные**

- недостаточно обоснованы новизна и актуальность текста, их достаточность для публикации;

- недостаточно обоснована ценность проблемы;

- библиография содержит преимущественно старые ссылки при наличии достаточного количества современной литературы на данную тему;

- в тексте не прочитывается осознанность и критическое осмысление материала авторами, не содержатся указания на ограничения, недостатки работы;

- текст не даёт возможности выделить конкретный вопрос, которому он посвящён, и увидеть предлагаемый авторами ответ на этот вопрос;

- текст не воспринимается как научно и стилистически законченный, логически завершённый.

**Причины отказа после рецензирования зависят от содержания рецензии.**