

АССОЦИИРОВАННОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН

Коненков В. И.¹, Прокофьев В. Ф.¹, Шевченко А. В.¹, Покушалов Е. А.², Караськов А. М.²

Цель. Изучить ассоциации комбинированных генетических признаков, включающих варианты генов семейства цитокинов, ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ с провоспалительной и проангиогенной активностью у больных с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 363 мужчины европеоидного происхождения в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем — 55,3±0,5 лет), в том числе 268 с перенесенным ИМ и 95 здоровых лиц. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона генов цитокинов (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) и матриксных металлопротеиназ (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*). Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP).

Результаты. Выделено 30 генетических комбинаций, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИМ, и 37 комбинаций, ассоциированных с формированием устойчивости к нему с уровнем статистической значимости $p < 0,005$. Комбинации, позитивно ассоциированные с развитием ИМ, включали генотипы *VEGF*, содержащие в гетерозиготном или гомозиготном вариантах аллель С, ассоциированную с высоким уровнем продукции фактора роста сосудистого эндотелия. Среди полиморфизмов генов, негативно ассоциированных с развитием ИМ, в отличие от группы позитивно ассоциированных комбинаций генотипов, преобладают генотипы *MMP*. Среди них доминирующим является гомозиготный вариант СС гена *MMP9* в полиморфной позиции С1562Т, обеспечивающий высокий уровень продукции этого фермента.

Заключение. Высокая специфичность выявленных при ИМ ансамблей генов с провоспалительной и проангиогенной активностью позволит использовать эти комплексные признаки в качестве персонализированных биологических маркеров для прогнозирования развития ИМ в группе пациентов с коронарными нарушениями и для выделения лиц, нуждающихся в проведении профилактических мероприятий, снижающих риск развития заболевания.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 34–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-34-39>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов, цитокины, факторы роста сосудистого эндотелия, матриксные металлопротеиназы.

¹ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии ФАНО России, Новосибирск; ²ФГБУ НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, Россия.

Коненков В. И. — академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий лабораторией клинической иммуногенетики, директор, Прокофьев В. Ф.* — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Шевченко А. В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Покушалов Е. А. — профессор, д.м.н., заместитель директора, Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, IL — интерлейкины, IL — гены интерлейкинов, TNFα — фактор некроза опухолей альфа, TNF — ген TNF, MMP — металлопротеиназы, MMP — ген металлопротеиназ, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, VEGF — ген фактора роста эндотелия сосудов.

Рукопись получена 28.05.2014

Рецензия получена 23.06.2014

Принята к публикации 30.06.2014

ASSOCIATION OF COMBINED GENOTYPE OF POLYMORPHIC CYTOKINE GENES SITES, ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND METALLOPROTEASES WITH MYOCARDIAL INFARCTION DEVELOPMENT IN MEN

Konenkov V. I.¹, Prokofiev V. F.¹, Shevchenko A. V.¹, Pokushalov E. A.², Karaskov A. M.²

Aim. To study the relationship of combined genetic signs that include the genes from the cytokine, growth factors and matrix metalloproteases families with proinflammatory and proangiogenic activity in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally 363 europeoid men studied at the age of 33 to 84 y.o. (mean age 55,3±0,5 y.o.), including 268 after MI and 95 healthy individuals. The mononucleotide polymorphism of promotor region of cytokine genes (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), endothelial growth factor (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) and matrix metalloproteases (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*) studied. Genotyping was performed by the restrict analysis method of amplification products (RFLP).

Results. In general 30 genetic combination found, associated with predisposition to MI, and 37 combinations, associated with endurance to it with the level of statistical significance at $p < 0,005$. Combinations, that were actively associated with the MI development, included *VEGF*, containing in their homo- and heterozygous variants allele C, associated with high level of endothelial growth factor production. Among gene polymorphisms, negatively associated with MI, that differs from positively associated genotype combinations, the *MMP* genotypes predominate. Among the

latter the homozygous CC gene *MMP9* in polymorphic position C1562T, that provides high level of this enzyme synthesis.

Conclusion. High specificity of gene groups in MI with proinflammatory and proangiogenic activity makes possible to use these complex signs as personified biological markers for MI prognosis in group of patients with coronary disorders and to findout the subjects required preventive activities, that decrease the risk of the disease.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 34–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-34-39>

Key words: myocardial infarction, gene polymorphism, cytokines, endothelial growth factors, matrix metalloproteases.

¹FSBI SRI of Clinical and Experimental Lymphology of FANO Russia, Novosibirsk;

²FSBI SRI of Circulation Pathology n.a. acad. E. N. Meshalkin MH RF, Novosibirsk; Russia.

Основные успехи в борьбе с острым инфарктом миокарда (ИМ) связаны с экстренной доставкой пациентов в специализированные кардиологические стационары, с проведением раннего тромболизиса и интервенционных методов терапии [1]. Однако причины развития самого ИМ по-прежнему слабо поддаются контролю, несмотря на то, что, казалось бы, основные факторы возникновения заболевания хорошо известны. Такие факторы, как курение, абдоминальное ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена, депрессия, повышение артериального давления и т.п. широко распространены среди мужского населения России, однако далеко не всегда фатально приводят к развитию ИМ. Широкое обсуждение и исследование воспалительных аспектов атерогенеза и нестабильности атеросклеротических бляшек пока не привело к разработке новых эффективных методов лечения и профилактики ИМ [2, 3].

Вместе с тем хорошо известно, что активность воспаления регулируется целым семейством цитокинов, ростовых факторов ангиогенеза и металлопротеиназ, зачастую оказывающих разнонаправленное воздействие на ишемизированные ткани миокарда, состояние сосудистого эндотелия и экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани [4]. Проявление активности этих регуляторных факторов во многом связано со структурой некодирующих промоторных участков их генов, оказывающих определяющее влияние на количественные аспекты экспрессии генов и активность клеток продуцентов. Наличие определенных комбинаций таких регуляторных участков генов в геноме индивида может оказывать существенное влияние на предрасположенность или устойчивость человека к разрешающему воздействию факторов риска развития как ишемической болезни сердца, так и самого ИМ.

С целью клинической проверки данной гипотезы нами проведен анализ ассоциированности развития ИМ с наличием тех или иных комбинаций генов в соответствующих полиморфных позициях: цитокинов (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) и матричных металлопротеиназ (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*). Эта комбинация подобрана с тем расчетом, чтобы отразить полиморфизмы генов цитокинов с провоспалительной, проангиогенной активностью, а также с противовоспалительной и антиангиогенной активностью. Ранее нами показано, что комбинированные генетические показатели генов цитокинов обладают достаточно высокой прогностической значимостью для развития ИМ у мужчин [5]. В настоящем исследовании представлены новые данные о расширенном генетическом анализе, включающем в себя анализ полиморфных структур регулятор-

ных областей генов *VEGF* в двух позициях и *MMP* в трех позициях. Необходимо отметить, что в результате применения программного обсчета данных, нами получены результаты частот встречаемости всех как отдельных аллельных вариантов генов, так и их комбинаций в парах, триплетах и т.п. до частот встречаемости всех 14 анализируемых признаков как единого генотипа. Затем было проведено сопоставление частот встречаемости всех этих признаков в альтернативных группах мужчин сходного возраста и образа жизни, с наличием в анамнезе ИМ и с его отсутствием. Программа провела оценку достоверности различий в частоте встречаемости признаков и отобрала в итоговую таблицу 2 825 признака с уровнем значимости различий по двустороннему точному методу Фишера менее 0,05.

Материал и методы

Группу обследованных лиц составили 363 жителя Российской Федерации европеоидного фенотипа, мужского пола в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем — $55,3 \pm 0,5$ лет), считающих себя и своих родителей русскими. Основную группу составили 268 мужчин в возрасте $56,5 \pm 0,6$ лет с подтвержденным в медицинской документации перенесенным ранее ИМ. Средний возраст развития инфаркта миокарда у пациентов составлял $54,4 \pm 0,6$ лет. Диагноз ИМ ставился в клинике Института патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ и в 3-х кардиологических отделениях больниц г. Новокузнецка. Все обследованные (здоровые и больные лица) являлись работниками металлургических комбинатов — трудились в неблагоприятных условиях труда. Диагноз устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (креатинфосфокиназа, ее фракция MB, тропонины Т и I). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. В исследование включены все пациенты с подтвержденным диагнозом, подписавшие информированное согласие. В группе больных оказалось 218 пациента с инфарктом миокарда с зубцом Q и 50 пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q. Контрольную рандомизированную группу из 95 человек составили мужчины, не отмечающие при сборе анамнеза перенесенного ИМ и не предъявляющие жалобы на патологию со стороны сердечно-сосудистой системы. Исследование было выполнено

Таблица 1

**Комбинированные генотипы промоторных участков генов цитокинов,
фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ,
позитивно ассоциированных с развитием ИМ**

Комбинации полиморфизмов генов	Генотипы	Частота в группе больных, %	Частота в группе здоровых, %	OR	OR95%CI	Sp	DK
<i>TNF-863:IL1B-31:VEGF2578</i>	CA-TC-CA	8,72	0,00	16,96	1,01-285,3	100,00	11,9
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562</i>	GG-TC-TC-CA-CC-CC	11,49	1,19	10,78	1,42-81,75	98,81	9,8
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-TC-CC-CA-CC	11,24	1,19	10,51	1,38-79,95	98,81	9,8
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-TC-CT-CA-CC	11,24	1,19	10,51	1,38-79,95	98,81	9,8
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP2-1306</i>	GG-TC-TC-CA-CC-CC	10,78	1,19	10,03	1,31-76,46	98,81	9,6
<i>TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-GG-TC-TC-CC-CA-CC	10,65	1,19	9,89	1,30-75,44	98,81	9,5
<i>IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936</i>	AA-CA-CC	16,93	2,38	8,36	1,95-35,74	97,62	8,5
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-TC-CA-CC	22,35	3,57	7,77	2,32-26,00	96,43	8,0
<i>TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-AA-CA-CC	15,87	2,38	7,74	1,80-33,18	97,62	8,2
<i>TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-AA-CA-CC	15,34	2,38	7,43	1,73-31,92	97,62	8,1
<i>TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-GG-TC-TC-CA-CC	20,59	3,57	7,00	2,09-23,49	96,43	7,6
<i>TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-GG-AA-CA-CC	14,29	2,38	6,83	1,59-29,44	97,62	7,8
<i>IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	TC-CC-CA-CC	13,98	2,35	6,74	1,56-29,11	97,65	7,7
<i>IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	TC-TC-CC-CA-CC	13,61	2,38	6,46	1,49-28,09	97,62	7,6
<i>IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562</i>	AA-CA-CC-CC	13,23	2,41	6,17	1,43-26,71	97,59	7,4
<i>IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	TC-TC-CA-CC	25,88	5,95	5,52	2,10-14,51	94,05	6,4
<i>TNF-308:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-CA-CC	21,39	4,71	5,51	1,90-15,95	95,29	6,6
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562</i>	GG-TC-TC-CA-CC-CC	17,06	3,61	5,48	1,62-18,58	96,39	6,7
<i>TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562</i>	GG-GG-TC-TC-CA-CC-CC	16,47	3,61	5,26	1,55-17,84	96,39	6,6
<i>TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-GG-CC-CA-CC	15,79	3,49	5,19	1,54-17,50	96,51	6,6
<i>TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-TC-CA-CC	24,12	5,95	5,02	1,90-13,24	94,05	6,1
<i>TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-GG-TC-CA-CC	18,72	4,71	4,66	1,60-13,58	95,29	6,0
<i>TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-CC-CA-CC	17,89	4,65	4,47	1,53-13,03	95,35	5,9
<i>TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-CC-CA-CC	21,05	5,81	4,32	1,64-11,38	94,19	5,6
<i>IL4-590:VEGF2578:VEGF+936</i>	CC-CA-CC	23,16	6,98	4,02	1,64-9,84	93,02	5,2
<i>IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	TC-CA-CC	25,67	8,24	3,85	1,66-8,91	91,76	4,9
<i>IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562</i>	TC-TC-CA-CC-CC	19,41	6,02	3,76	1,41-10,02	93,98	5,1
<i>TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936</i>	GG-TC-CA-CC	22,99	8,24	3,33	1,43-7,75	91,76	4,5
<i>TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578</i>	GG-TC-TC-CA	25,28	9,41	3,26	1,46-7,27	90,59	4,3

Примечание: приведены значения частот комбинированных генотипов в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,005$.

Сокращения: OR — отношение шансов, OR95%CI — 95 % доверительный интервал для OR, Sp — специфичность, DK — диагностический коэффициент.

в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генотипирование. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона генов цитокинов *TNF α -863 C→A*, *TNF α -308 G→A*, *TNF α -238 G→A*, *IL1 β -511 T→C*, *IL1 β -31 C→T*, *IL-4-590 C→T*, *IL-6-174 G→C*, *IL-10-1082 G→A* и *IL-10-592 A→C*; генов матричных металлопротеиназ *MMP2-1306*

C→T, *MMP3-11715A→6A*, *MMP 9-1562 C→T*; гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF+936 C→T*, *VEGF-2578 C→A*. Генотипирование осуществляли методом рестриктивного анализа продуктов амплификации (RFLP — restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, как описано нами ранее [4, 5], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции (“СибЭнзим”, г. Новосибирск). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле.

Статистика. При статистическом анализе результатов использовали такие показатели, как частота

встречаемости генов, генотипов и их комбинаций [6], отношение шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval — 95% CI). Расчет величины OR проводили по методу Вульфа-Холдейна [7]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга [6].

Для оценки диагностической ценности комбинированных генетических признаков вычисляли для них значения специфичности (Sp) и диагностический коэффициент (DK) [8].

Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков при сравнении в группах обследованных определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [9]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, включение в обработку данных о полиморфизме генов *VEGF* и *MMP*, привело к значительному повышению информативности рассматриваемых прогностических признаков предрасположенности мужчин к возникновению ИМ. Так, при использовании в предыдущем исследовании [4] комплекса исключительно генов цитокинов *TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082* нами получено лишь 17 позитивно ассоциированных с ИМ комбинированных генетических признаков с уровнем значимости различий менее 0,05. В настоящем исследовании количество таких, достоверно различающихся по частоте в опытной и контрольной группах признаков, составило уже 241 показатель. Это позволило ужесточить предложение для использования в клинике лишь 30 показателей из них, уровень статистической значимости для которых составляет менее 0,005. Эти данные, представленные в таблице 1, показывают, что с вовлечением в анализ данных о генах, контролирующих ангиогенез и состояние экстрацеллюлярного матрикса, значительно возрастают абсолютные значения показателей отношения шансов и связанные с ними значения показателей т.н. диагностического коэффициента, позволяющего суммировать их значения при одновременном выявлении в геноме пациента в процессе проведения прогностических и диагностических процедур. Значения показателя отношения шансов, позволяющего судить о степени предрасположенности пациента к развитию ИМ, колеблются от величины 3,26 до 16,96, чего достаточно редко удается достичь в исследованиях по медицинской генетике в кардиологии.

Необходимо отметить, что практически во все, позитивно ассоциированные с развитием ИМ, комбинированные генотипы вошли генотипы *VEGF*,

содержащие в исследованных позициях в гетерозиготном или гомозиготном вариантах аллель С, ассоциированную с высоким уровнем продукции фактора роста сосудистого эндотелия [10]. Плазменные уровни VEGF не только увеличены у пациентов с множественными поражениями сосудов [11], но и независимо ассоциированы с риском смерти при ССЗ, как показал проспективный популяционный анализ в когортных исследованиях [12]. Полиморфизм генов *MMP2* и *MMP9* в исследованных позициях также определяют высокий или низкий уровень продукции металлопротеиназ, ассоциированность которых с развитием сердечно-сосудистых заболеваний описана нами ранее [13].

Значительно повысилась информативность и негативного прогноза развития ИМ у пожилых мужчин. Если при использовании в анализе только данных по полиморфизмам генов цитокинов нами были получены результаты о 53 нулевых значениях частоты встречаемости комбинированных генетических признаков у пациентов, в отличие от группы здоровых лиц при $p < 0,05$, то в настоящем исследовании, с дополнительным использованием данных о полиморфизме генов *VEGF* и *MMP*, таких значений выявляется уже 791. Здесь также для повышения клинической значимости анализируемых признаков, проведена процедура ужесточения требований к уровню доказательности путем повышения порога достоверности различий до 0,0025. Таких признаков выделено 37, параметры статистического анализа которых представлены в таблице 2. Еще раз подчеркнем, что эти признаки с различной частотой встречаются среди относительно здоровых пожилых мужчин, не переносивших ИМ, но полностью отсутствуют в достаточно представительной группе из 268 мужчин, в анамнезе которых документально подтверждено наличие ИМ. Тот факт, что данные признаки ни в одном случае не встретились среди пациентов с ИМ, обусловил и 100% специфичность выявленных признаков и необычайно высокие значения отрицательных величин диагностических коэффициентов, каждый из которых согласно алгоритму анализа Вальда обеспечивает достоверный прогноз с вероятностью 95% и более [8].

Среди полиморфизмов генов, негативно ассоциированных с развитием ИМ, в отличие от группы позитивно ассоциированных комбинаций генотипов, обращает на себя внимание редкое присутствие генотипов *VEGF* и преобладание генотипов *MMP*. Среди них лидирующие позиции занимает гомозиготный вариант СС гена *MMP9* в полиморфной позиции С1562Т, обеспечивающий высокий уровень продукции этого фермента. Известно, что матричная металлопротеиназа 9 секретируется эндотелиальными клетками и играет ключевую роль в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса и миг-

Таблица 2

**Комбинированные генотипы промоторных участков генов цитокинов,
фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ,
негативно ассоциированных с развитием ИМ**

Комбинации полиморфизмов генов	Генотипы	Частота в группе больных, %	Частота в группе здоровых, %	OR	OR95%CI	Sp	DK
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	TT-AG-CC-56	0,00	8,96	0,03	0,00-0,45	100,00	-15,6
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-AG-CC-56	0,00	8,82	0,03	0,00-0,48	100,00	-15,3
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-AG-CC-56	0,00	8,82	0,03	0,00-0,48	100,00	-15,3
IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	CC-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-CC-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	CC-TT-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-CC-TT-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-TT-AG-CC-56	0,00	7,46	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,9
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP3-1171	TT-AG-CC-CC-56	0,00	7,46	0,03	0,00-0,58	100,00	-14,7
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-AG-CC-56	0,00	7,35	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,6
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-GG-AG-CC-56	0,00	7,35	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,6
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	0,00	6,90	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,5
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TT-AG-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,8
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TC-TT-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TC-TT-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	TC-TC-TT	0,00	6,74	0,03	0,00-0,62	100,00	-14,3
IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,7
TNF-863:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TC-TT	0,00	6,74	0,03	0,00-0,62	100,00	-14,3
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,7
IL1B-31:IL4-590	TC-TT	0,00	6,67	0,03	0,00-0,57	100,00	-14,7
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TT	0,00	6,67	0,03	0,00-0,57	100,00	-14,7
IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	0,00	6,59	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	6,59	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL4-590	GG-TC-TT	0,00	6,45	0,03	0,00-0,63	100,00	-14,3
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	CC-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	TC-TT-GC-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	CC-GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TC-TT-GC-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	0,00	5,56	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-238:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-CC	0,00	5,56	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-CT-CC-CC	0,00	5,43	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0

Примечание: приведены значения частот комбинированных генотипов в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,005$.

Сокращения: OR — отношение шансов, OR95%CI — 95 % доверительный интервал для OR, Sp — специфичность, DK — диагностический коэффициент.

рации клеток сосудистого эндотелия в процессах ангиогенеза [14].

Преобладание количества и значимости негативных ассоциаций анализируемых комбинированных генетических признаков над позитивно ассоциированных с развитием ИМ показателей,

отражает на наш взгляд преобладание резистентных устойчивых генотипов над генотипами предрасположенности, что и обеспечивает относительно невысокую частоту реального развития ИМ среди русских мужчин в Сибири, которая, по эпидемиологическим данным, за последние 25 лет

составляет 2,76-3,99 на 1000 человек, т.е. примерно 0,3%-0,4% [15].

Заключение

Проведенное исследование показало, что особенности структуры генных сетей семейства цитокинов с провоспалительной и проангиогенной активностью, ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ с их активным влиянием на интенсивность ангиогенеза, оказывают существенное влияние на предрасположенность или устойчивость человека к разрешающему воздействию факторов риска развития как ишемической болезни сердца, так и самого

ИМ. Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что использование комплексных генетических факторов, продукты которых принимают участие в патологическом процессе, с одной стороны, и являются регуляторами продукции в отношении друг друга, с другой стороны, обладают высокой информативностью и позволяют использовать их в качестве дополнительных способов прогнозирования развития ИМ в группе пациентов с коронарными нарушениями. Выявление таких пациентов может способствовать формированию групп высокого риска развития ИМ для проведения профилактических мероприятий.

Литература

1. Bojcov SA, Oganov RG. Of preventive cardiology to noncommunicable diseases in Russia. *Russ J Cardiol* 2013; 4: 6-13. Russian (Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России. Российский кардиологический журнал 2013; 4: 6-13).
2. Libby P, Ridker MP, Hansson KG. Inflammation in atherosclerosis. *From pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 21-9.
3. Liaudet L, Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* 2013; 5: 86-104.
4. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Cytokine gene networks in a personalized prediction of human health and the formation of groups at high risk for disease prevention. *Preventive Medicine* 2013; 4: 19-26. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Цитокиновые генные сети в персонализированном прогнозе состояния здоровья человека и формирования групп высокого риска развития заболеваний для проведения профилактических мероприятий. Профилактическая медицина 2013; 4: 19-26).
5. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Complex cytokine genotypes as a genetic risk factor for myocardial infarction in men Caucasoid population in Russia. *Kardiologiya* 2012; 7: 22-9. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология 2012; 7: 22-9).
6. Weir B. *Genetic Data Analysis: Discrete genetic traits*. Translation from English. M.: Mir; 1995. Russian (Вейр Б. Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М.: Мир; 1995).
7. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Application of modern statistical methods in the practice of clinical research. Third message. Odds ratio: concepts, calculation and interpretation. *Ukrainian Medical Journal* 2005; 2 (46): 113-9. Russian (Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. Украинский медицинский журнал 2005; 2 (46): 113-9).
8. Gubler EV. *Computational methods of analysis and recognition of pathological processes*. L.: Medicina; 1983. Russian (Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1983).
9. Glantz S. *Biomedical Statistics*. Translation from English. M.: Praktika; 1998. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998).
10. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res* 2000; 37: 443-8.
11. Banyasz I, Szabo S, Bokodi G, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 233-6.
12. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004; 110: 2032-8.
13. Shevchenko AV, Golovanova OV, Konenkov VI, et al. Analysis of gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2 and -9 in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv* 2010; 1: 31-5. Russian (Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2010; 1: 31-5).
14. Genersch E, Hayess K, Neuenfeld Y, et al. Sustained ERK phosphorylation is necessary but not sufficient for MMP-9 regulation in endothelial cells: involvement of Ras-dependent and -independent pathways. *J Cell Sci* 2000; 113(23): 4319-30.
15. Garganeva AA, Okrugin SA, Zjablov Jul. WHO program "Register of acute myocardial infarction" 25-year epidemiological study of acute myocardial infarction in the city sredneurbanizirovannom Western Siberia. *Siberian Journal of Medicine* 2010; 2 (1): 44-8. Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" 25-летнее эпидемиологическое изучение острого инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири. Сибирский медицинский журнал 2010; 2(1): 44-8).