

АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ У МУЖЧИН

Иванова А. А.¹, Максимов В. Н.^{1,3}, Орлов П. С.^{1,2}, Иванощук Д. Е.^{1,2}, Савченко С. В.^{3,4}, Воевода М. И.^{1,2}

Цель. Поиск и изучение ассоциации полиморфизмов некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин.

Материал и методы. Группа внезапной сердечной смерти (ВСС) сформирована по критериям ВОЗ из внезапно умерших мужчин, подвергнутых судебно-медицинской экспертизе (n=274). Контрольная группа подобрана по полу и возрасту из банка ДНК исследований HAPIEE и MONICA. Генотипирование групп выполнено по полиморфизмам: rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049 методами ПДРФ-анализа и ПЦР в реальном времени.

Результаты. Не было найдено достоверных различий между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой по частотам генотипов полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs1800588 гена *HL*.

В группе ВСС обнаружено увеличение доли гомозигот CC полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* и уменьшение доли гетерозигот GC по сравнению с контрольной группой (ОШ=4,074, 95% ДИ 1,843-9,002, p=0,0002; ОШ=0,442, 95% ДИ 0,302-0,647, p=0,0001, соответственно). В группе ВСС доля носителей генотипа GG полиморфизма rs10757278 и генотипа CC полиморфизма rs1333049 значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=1,814, 95% ДИ 1,159-2,839, p=0,011; ОШ=1,744, 95% ДИ 1,104-2,754, p=0,019, соответственно). Доля носителей генотипа GA полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* значимо больше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ=1,558, 95% ДИ 1,051-2,308, p=0,029).

Заключение. Полиморфизмы rs10757278, rs1333049, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1799864 гена *CCR2* ассоциированы с внезапной сердечной смертью у мужчин.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, ген, ишемическая болезнь сердца, генотип.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск; ²Учреждение РАН Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск; ³ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск; ⁴ГУЗ Новосибирское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Иванова А. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Максимов В. Н.* — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Орлов П. С. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Иванощук Д. Е. — 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-корреспондент РАМН, директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Рукопись получена 19.06.2014

Рецензия получена 17.07.2014

Принята к публикации 24.07.2014

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 40–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>

ASSOCIATION OF VARIOUS GENETIC MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND SUDDEN CARDIAC DEATH IN MEN

Ivanova A. A.¹, Maksimov V. N.^{1,3}, Orlov P. S.^{1,2}, Ivanoschuk D. E.^{1,2}, Savchenko S. V.^{3,4}, Voevoda M. I.^{1,2}

Aim. To search and study the association of some candidate genes polymorphisms of various cardiovascular diseases and sudden cardiac death in men.

Material and methods. The sudden cardiac death group (SCD) is collected by the WHO criteria with suddenly died men underwent court-medicine expertise (n=274). Control group was matched by the age and gender from the DNA bank of HAPIEE and MONICA trials. Genotyping of groups was done according to polymorphisms *SCN5A*, rs187238 gene *IL-18*, rs1799864 gene *CCR2*, rs3864180 gene *GPC5*, rs1799983 gene *eNOS*, rs2228314 gene *SREBF-2*, rs1800588 gene *HL*, rs10757278, rs1333049 with methods of PDRF and realtime PCR.

Results. No significant differences found between the SCD group and control group by the prevalence of genotypes *SCN5A*, rs187238 gene *IL-18*, rs3864180 gene *GPC5*, rs1799983 gene *eNOS*, rs1800588 gene *HL*.

In SCD group the decrease of homozygotes by CC polymorphism rs2228314 found in gene *SREBF-2* and the decrease of heterozygotes GC comparing to control group (HR=4,074, 95% CI 1,843-9,002, p=0,0002; HR=0,442, 95% CI 0,302-0,647, p=0,0001, resp.). In SCD group carriers of GG genotype polymorphism rs10757278 and CC polymorphism rs1333049 are significantly more prevalent than in control group (HR=1,814,

95% CI 1,159-2,839, p=0,011; HR=1,744, 95% CI 1,104-2,754, p=0,019, resp.). The part of GA carriers of polymorphism rs1799864 gene *CCR2* is more prevalent in SCD group comparing to control (HR=1,558, 95% CI 1,051-2,308, p=0,029).

Conclusion. Polymorphisms rs10757278, rs1333049, rs2228314 gene *SREBF-2*, rs1799864 gene *CCR2* are associated with sudden cardiac death in men.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 40–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>

Key words: sudden cardiac death, mononucleotide polymorphism, gene ischemic heart disease, genotype.

¹FSBI Scientific-Research Institute for Therapy and Prevention of the SD RAMS, Novosibirsk; ²Affiliation of the RAS the Institute for Cytology and Genetics of SD RAMS, Novosibirsk; ³SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of MH RF, Novosibirsk; ⁴SHI Novosibirsk Region Bureau of Court-Medicine Expertise, Novosibirsk, Russia.

Внезапная сердечная смерть, по определению ВОЗ, — это прекращение сердечной деятельности вследствие сердечно-сосудистых причин у лиц с известной или неизвестной ранее кардиальной патологией, наступившее в течение одного часа с момента возникновения первых угрожающих симптомов.

Внезапная сердечная смерть является одной из важнейших нерешенных кардиологических проблем во всем мире. По статистике в Новосибирской области в 2013г лидирующей причиной смерти населения продолжают оставаться болезни системы кровообращения (796,8 человек на 100 тыс. населения в период с января по июль 2013г). Около 10% из них, по данным ВОЗ, умирают ВСС. В 3 раза чаще ВСС умирают мужчины, 90% которых находится в трудоспособном возрасте, что является важной социально-экономической проблемой. В настоящее время приоритетным направлением медицины является персонализированная предиктивная медицина, позволяющая предсказать развитие и исход заболевания задолго до его наступления. Но на сегодняшний день не существует надежных информативных методов диагностики предрасположенности к ВСС. Исследование генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе ВСС, является приоритетным направлением поиска генетических маркеров предрасположенности к внезапной сердечной смерти. Во взрослой популяции наиболее частой причиной ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), поэтому на первый план выходит проверка на наличие ассоциации с ВСС генетических полиморфизмов и мутаций, лежащих в основе развития ИБС.

Наиболее часто субстратом развития ИБС является атеросклеротическая бляшка, возникающая в результате нарушений липидного гомеостаза. За нарушения липидного обмена ответственны полиморфизмы и мутации многих генов, в том числе полиморфизмы генов *SREBF-2* и *HL*.

SREBF-2 (Sterol regulatory element binding factor) — транскрипционный фактор для целого ряда генов, участвующих в холестеринном обмене. На функцию *SREBF-2* (22q13) оказывает наиболее сильное влияние полиморфизм 1784G>C (rs2228314), который приводит к замене G [Gly] на A [Ala] в 595-й аминокислотной позиции. Полиморфизм связан с уровнем общего холестерина в крови, изменением толщины слоя интимы меди в сосудах [1].

Печеночная липаза — внеклеточный протеин с А1-фосфолипазной и триацилглицеролгидролазной активностью, синтезирующийся и секретирующийся клетками печени. Осуществляет гидролиз триглицеридов, фосфолипидов циркулирующей плазмы, а также является вспомогательным лигандом для взаимодействия липопротеинов с клеточными рецепторами и протеогликанами, помогая доставке холесте-

рина в клетки печени. Полиморфизм гена *HL* (15q21.3), кодирующего печеночную липазу, rs1800588 локализован в промоторном регионе гена. По данным ряда исследований, полиморфизм ассоциирован с активностью печеночной липазы и уровнем ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов в крови [2, 3].

В ряде исследований показана связь возникновения ИБС, ВСС с повышенной концентрацией маркеров воспалительных реакций. В качестве генетических маркеров риска ИБС и ВСС интересны полиморфизмы генов *IL-18* и *CCR2*.

Со сниженной концентрацией ИЛ-18 в периферической крови ассоциирован промоторный полиморфизм -137G>C (rs187238). В финском популяционном исследовании была показана ассоциация гомозиготного генотипа GG полиморфизма с повышенной частотой артериальной гипертензии как фактора риска ВСС при ИБС [4].

Ген *CCR2* (3p21.31) кодирует рецептор для MCP1, который представляет собой протеин, продуцируемый эндотелиальными клетками, макрофагами, играет роль в развитии воспалительного процесса. Показано, что полиморфизм rs2857656 гена *MCP-1* в ассоциации с полиморфизмом rs1799864 гена *CCR2* связаны с развитием атеросклероза сонных артерий [5].

Большую роль в развитии острого коронарного синдрома играет эндотелиальная дисфункция, ведущая к вазоспазму, которая является причиной развития особых форм стенокардии — микро- и макроваскулярной, которые могут привести к развитию ВСС. В основе эндотелиальной дисфункции лежит оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой, кодируемой геном *eNOS* (7q36). Наиболее изучаемым на сегодняшний день является полиморфизм гена 894G>T. В ряде исследований описана его связь с развитием ИБС [6].

Кроме оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза участвуют множество факторов. К ним относится и глипикан 5, член гепарансульфатных протеогликанов, локализован на тринадцатой хромосоме 13q31.3. На группе лиц с ИБС без и с историей ВСС была показана протективная функция rs3864180 гена *GPC5* от ВСС. Кроме того, было отмечено влияние ОНП на длину интервала QT, его незначительное уменьшение также играет протективную роль в отношении развития ВСС [7].

Помимо ОНП с известной функцией и влиянием на развитие ИБС, существует ряд ОНП, которые были найдены в ходе полногеномных исследований, связанных с развитием ИБС, инфарктом миокарда, и функциональная роль которых пока не известна. Одними из таковых являются ОНП, локализованные на коротком плече 9-ой хромосомы 9p21, в том числе rs10757278 и rs1333049 [8]. Показана связь этих полиморфизмов с ИБС, инфарктом миокарда [9].

Таблица 1
Частоты генотипов полиморфизмов генов
в исследуемых группах

Ген	ОНП	Генотип	ВСС	Контрольная группа
			%	%
SCN5A	rs1805124	AA	59,3	67,6
		AG	36,3	27,9
		GG	4,4	4,5
IL-18	rs187238	GG	46,2	53,0
		GC	43,1	41,0
		CC	10,7	6,0
GPC5	rs3864180	AA	11,5	15,8
		AG	53,2	48,2
		GG	35,3	36,0
eNOS	rs1799983	GG	54,4	56,0
		GT	37,8	36,2
		TT	7,9	7,8
SREBF-2	rs2228314	GG	65,3	56,9
		GC	22,6	39,8
		CC	12,0	3,3
	rs10757278	AA	24,2	26,5
		AG	48,5	56,3
		GG	27,3	17,2
	rs1333049	CC	26,2	16,9
		CG	52,4	56,8
		GG	21,4	26,3
CCR2	rs1799864	GG	72,8	65,9
		GA	26,7	15,8
		AA	0,5	1,8
HL	rs1800588	CC	50,4	61,3
		CT	43,0	33,9
		TT	6,6	4,8
ADRA2B	I/D	II	37,5	35,1
		ID	47,8	50,8
		DD	14,3	14,1

Из неишемических причин развития ВСС большую часть составляют различные нарушения ритма. Мутации в гене *SCN5A*, кодирующего α -субъединицу натриевого канала, связаны с рядом наследственных нарушений ритма сердца: long QT синдром 3, синдром Бругада 1, CCCU 1-го типа, семейная прогрессирующая сердечная блокада Ia, непрогрессирующая сердечная блокада, семейная пароксизмальная фибрилляция желудочков, непрогрессирующий дефект сердечной проводимости, дилатационная кардиомиопатия 1e. Как известно, синдром удлиненного интервала QT 3-го типа является фактором риска внезапной сердечной смерти [10]. Полиморфизм rs1805124 гена *SCN5A* (1673A>G) влияет на сердечную реполяризацию, удлинение интервала QT, связан с развитием синдрома слабости синусового узла, желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий [11].

Материал и методы

Группа ВСС была сформирована из внезапно умерших лиц мужского пола. Мужской пол был выбран в связи с большей частотой ВСС у мужчин. Аутопсийный материал (135 образцов) был набран у внезапно умерших мужчин — жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся патологоанатомическому вскрытию. С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода в исследуемую группу были включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или при отсутствии свидетелей смерти в течение не более 24 часов и расценённых, по данным аутопсии, как смерть сердечного генеза. В группу не включались умершие с морфологическими изменениями характерными для инфаркта миокарда, кардиомиопатий.

Группа контроля была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК здоровых лиц — жителей того же района города, сформированного во время проведения международных исследований HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CARDiovascular disease).

Выделение ДНК из ткани миокарда и крови осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции.

Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лежащими в основе внезапной сердечной смерти. В ходе работы были исследованы следующие полиморфизмы: rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049. Генотипирование по полиморфизмам rs1799983 гена *eNOS*, rs10757278, rs1333049 проводилось с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на приборе ABI 7900HT (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Генотипирование по полиморфизмам rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, проводилось с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом по оригинальным методикам.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Достоверность различий частот генотипов между группой внезапно умерших мужчин и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты

Частоты генотипов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга (табл. 1). По частотам генотипов полиморфизмов rs10757278, rs1333049 выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=5,01$, $p<0,005$; $\chi^2=5,63$, $p<0,005$, соответственно).

Не было найдено достоверных различий между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой по частотам генотипов полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs1800588 гена *HL* ($p>0,05$).

По частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2*, rs10757278, rs1333049, rs1799864 гена *CCR2* найдены достоверные различия между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой.

По частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* обнаружено достоверное увеличение доли гомозигот CC (12,0%) в группе внезапной сердечной смерти по сравнению с контрольной группой (3,3%) ОШ=4,074 (95% ДИ 1,843-9,002, $p=0,0002$); достоверное уменьшение доли гетерозигот GC в группе внезапной сердечной смерти (22,6%) по сравнению с контрольной группой (39,8%) ОШ=0,442 (95% ДИ 0,302-0,647, $p=0,0001$) (рис. 1).

В группе ВСС доля носителей генотипа GG полиморфизма rs10757278 значимо выше (27,3%), чем в контрольной группе (17,2%) ОШ=1,814 (95% ДИ 1,159-2,839, $p=0,011$) (рис. 2).

В группе ВСС доля носителей генотипа CC полиморфизма rs1333049 значимо выше (26,2%), чем в контрольной группе (16,9%) ОШ=1,744 (95% ДИ 1,104-2,754, $p=0,019$) (рис. 3).

Доля носителей генотипа GA полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* значимо больше в группе ВСС (26,7%) по сравнению с контрольной группой (15,8%) ОШ=1,558 (95% ДИ 1,051-2,308, $p=0,029$) (рис. 4).

Обсуждение

Найденные в группе мужчин различия по частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* свидетельствуют об условно протективном эффекте генотипа GC полиморфизма и повышенном риске развития ВСС у носителей генотипа CC. В зарубежном исследовании, проведенном в Китае на выборке мужчин в возрасте до 55 лет, умерших ВСС, ассоциация полиморфизма с ВСС найдена не была [12]. Однако в ходе Хельсинского популяционного исследования ВСС была найдена связь ОНП 1784G>C гена *SREBF-2* совместно с ОНП 2386A>G гена *SCAP* с ВСС у финских мужчин среднего возраста [1].

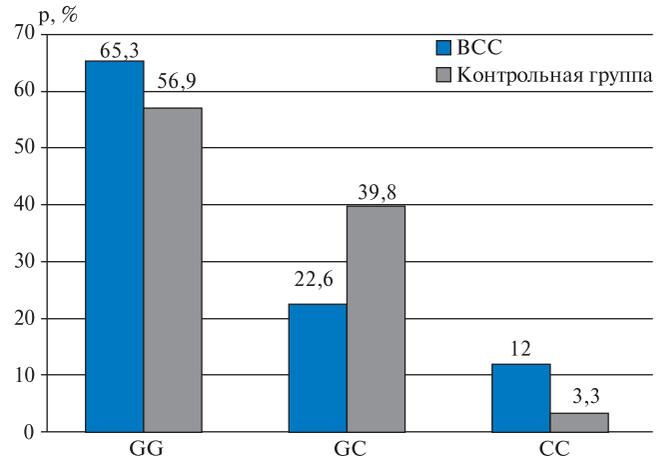


Рис. 1. Частоты генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* в исследуемых группах.

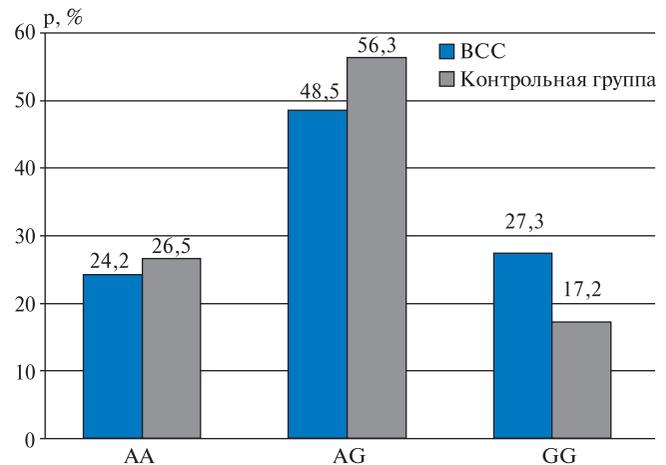


Рис. 2. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 в исследуемых группах.

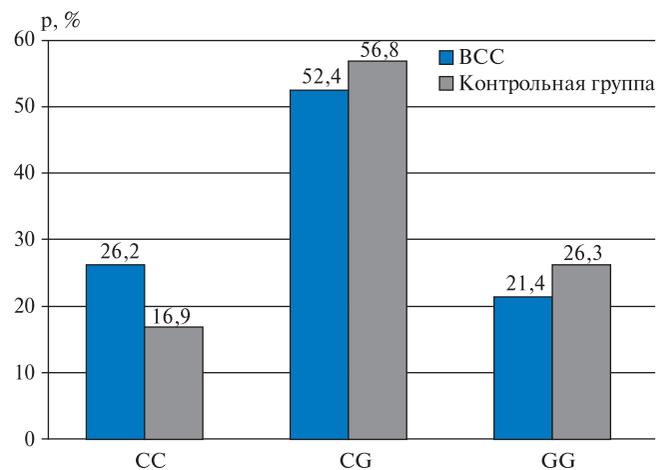


Рис. 3. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 в исследуемых группах.

По частотам генотипов rs1800588 гена *HL* не было найдено статистически значимых различий между группами. Исследований данного полиморфизма на предмет ассоциации с ВСС по данным доступной

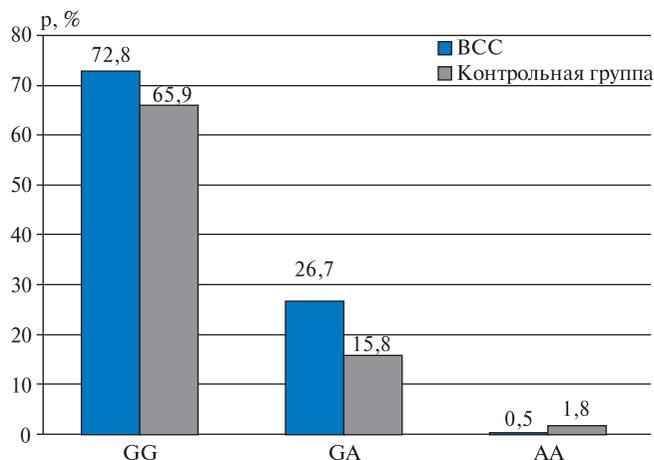


Рис. 4. Частоты генотипов полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* в исследуемых группах.

литературы ранее проведено не было. В зарубежных исследованиях показана ассоциация полиморфизма с ИБС и нарушениями липидного обмена [2, 3].

По полиморфизмам генов воспаления найдены статистически значимые различия по частотам генотипов полиморфизма rs1799864 гена *CCR2*, GA генотип полиморфизма ассоциирован с повышенным риском развития ВСС. В одном из исследований показана ассоциация генотипа GA и генотипа CC гена *MCP-1* с риском развития атеросклероза сонных артерий [5]; rs187238 гена *IL-18* был исследован на наличие ассоциации с ВСС на зарубежной популяции. Так в финском популяционном исследовании была показана ассоциация полиморфизма rs187238 гена *IL-18* с риском развития ВСС у мужчин с ИБС и без нее, вне зависимости от возраста исследуемых [4]. Подтвердить данную ассоциацию нам не удалось.

Исследования по ассоциации rs1799983 гена *eNOS* с развитием сердечно-сосудистой патологии, лежащей в основе развития ВСС (коронарного вазоспазма, ИБС, ИМ, АГ), ведутся достаточно давно. Но в ходе этих исследований не было получено однозначных результатов. По данным, полученным на японской популяции, в группе с сердечной смертью была значимо повышена частота аллеля T [6]. Ассоциация между rs3864180 гена *GPC5* и частотой ВСС была найдена в ходе полногеномного исследования по поиску генетических маркеров ВСС, проведенного на базе популяционного проекта Oregon-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). Полученная статистически значимая ассоциация ОНП с ВСС была более выражена у женщин [7]. По данным нашего исследования rs1799983 гена *eNOS* и rs3864180 гена *GPC5* не ассоциированы с ВСС. Возможно, на нашей популяции исследуемые полиморфизмы вносят существенно меньший вклад в развитие ВСС для

обнаружения которого необходимо исследование очень больших групп или в силу генетических особенностей русской популяции (например, могут входить в другие блоки сцепления). Поэтому, говорить однозначно об их непричастности к развитию ВСС в русской популяции представляется преждевременным.

По частотам генотипов rs10757278 и rs1333049, расположенных на 9-й хромосоме, найдены статистически значимые различия между группой ВСС и контрольной группой. Так, GG генотип rs10757278 и CC генотип rs1333049 являются генотипами риска развития ВСС.

До настоящего исследования изучение ассоциации ОНП rs10757278 с ВСС не проводилось. Единственное, что было найдено в ходе изучения данного полиморфизма — это его связь с ИБС и ИМ. А именно: повышенный риск развития ИБС, ИМ у носителей генотипа GG и в меньшей степени — у носителей генотипа AG [8, 9]. Во всех исследованиях в выборку были включены лица разной возрастной, половой принадлежности. Очевидно, что, так как ИБС является одной из наиболее частых причин ВСС, то, как и для ИБС, для ВСС генотипы GG, AG должны быть генотипами риска развития ВСС. Полученные в данном исследовании результаты частично подтверждают данную гипотезу.

Ассоциация с ИБС ранее была показана для rs1333049 в исследованиях в США и Португалии, где CC и CG генотипы полиморфизма rs1333049 были ассоциированы с повышенным риском ИБС [13]. С аллель полиморфизма rs1333049 ассоциирован с повышенным риском развития атеросклеротической бляшки, более ранним развитием и тяжелым течением инфаркта миокарда [14]. Полученные нами результаты не противоречат предыдущим мировым исследованиям.

В 2011г в исследовании PAGE (США) впервые за время исследования полиморфизмы rs1333049 и rs10757278 были проверены на корреляцию по неравновесному сцеплению в двух группах исследуемых, коэффициент корреляции составил 0,85 и более [15]. Полученные нами данные также свидетельствуют о наличии сцепления между этими полиморфизмами.

Для rs1805124 гена *SCN5A* выявлена связь с развитием некоторых нарушений ритма (LQTS, синдромом слабости синусового узла, фибрилляции предсердий), которые могут оказаться фатальными [10]. При анализе исследуемой группы не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей. Хотя, согласно результатам зарубежных исследований, он ассоциирован с частотой сердечных сокращений в покое и целым рядом моногенных нарушений сердечного ритма [11].

Заключение

Впервые на русской популяции проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049 с ВСС у мужчин. В данной группе показана ассоциация генотипа CC rs2228314 гена *SREBF-2*, генотипа GG rs10757278, генотипа CC rs1333049, генотипа GA rs1799864 гена *CCR2* с повышенным риском развития ВСС, тогда как гетерозиготный генотип GC rs2228314

гена *SREBF-2* обладает условно протективным эффектом в отношении развития ВСС.

Благодарность. 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.

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

Литература

1. Fan YM, Karhunen P, Levula M, et al. Expression of sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF) 2 and SREBF cleavage-activating protein (SCAP) in human atheroma and the association of their allelic variants with sudden cardiac death. *Thrombosis Journal* 2008; 6 (17): 1-8.
2. Ayyappa KA, Ghosh S, Mohan V, et al. Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15 (6): 503-12.
3. Todur SP, Ashavaid TF. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28 (2): 116-23.
4. Hernessniemi JA, Karhunen PJ, Oksala N, et al. Interleukin 18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden Death Study. *European Heart Journal* 2009; 30: 2939-46.
5. Nyquist PA, Winkler CA, McKenzie LM, et al. Single nucleotide polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor act synergistically to increase the risk of carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(2): 124-30.
6. Ameno K, Ameno S, Kinoshita H, et al. Autopsy and postmortem examination case study on genetic risk factors for cardiac death: polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp variant and T-786C mutation, human paraoxonase 1 (PON1) gene and alpha2beta-adrenergic receptor gene. *Vojnosanit Pregl*. 2006; 63(4): 357-61.
7. Arking DE, Reinier K, Post W, et al. Genome-wide association study identifies GPC5 as a novel genetic locus protective against sudden cardiac arrest. *Plos one* 2010; 5 (3): 1-7.
8. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316 (5830): 1491-3.
9. Bhanushali A, Parmar N, Contractor A, et al. Variant on 9p21 is strongly associated with coronary artery disease but lacks association with myocardial infarction and disease severity in a population in Western India. *Arch Med Res* 2011; 42 (6): 469-74.
10. George A, Varkony T, Drabkin H, et al. Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na(+) channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet. Cell Genet* 1995; 68: 67-70.
11. Chen L, Ballew J, Herron K, et al. A Common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(1): 35-41.
12. Chen Z, Ding Z, Ma G, et al. Sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF)-2, SREBF cleavage-activating protein (SCAP), and premature coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1-8.
13. 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. *American Journal of Epidemiology* 2009; 171 (1): 14-23.
14. Virani SS, Brautbar A, Lee W, et al. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease. *Circulation Journal* 2012; 76: 950-6.
15. 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.