

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

ОРЛОВ ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ

**Информативность в российской популяции генетических
маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда в мировых
полногеномных исследованиях**

Генетика – 03.02.07

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор М. И. Воевода

Новосибирск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность.....	4
Цели и задачи.....	5
Научная новизна работы.....	6
Научно-практическое значение.....	6
Апробация результатов.....	7
Положения, выносимые на защиту.....	8
Апробация работы	8
Объём и структура диссертации.....	8
Список работ, опубликованных по теме диссертации.....	8
Личный вклад автора	9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
Определение инфаркта миокарда.....	10
Негенетические факторы риска инфаркта миокарда.....	11
Генетические факторы риска.....	13
Система свертывания крови.....	13
Система регуляции тонуса сосудов.....	14
Система воспалительного ответа.....	15
CRP С-реактивный белок.....	15
Система метаболизма липидного обмена.....	16
Полногеномные исследования.....	16
Ген Ros 1 (С рос онкоген, рецептор тирозин киназы).....	17
Ген MIA3(ингибитор активности меланомы 3).....	18
Ген ZNF627.....	19
TAS2R50 (вкусовой рецептор второго типа член 50), PRR4 (слезный пролин богатый белок), PRN1 (пролин богатый белок подсемейства HAEIII 1).....	20
PRP.....	20
rs499818 (хр. 6).....	21

rs2549513[16xp].....	22
Хромосомный регион 9p21.....	22
CDKN2A.....	23
CDKN2B.....	23
Ассоциация CDKN2A/B и региона риска сердечно-сосудистых заболеваний 9p21.....	24
ANRIL.....	25
Ассоциация ANRIL и региона риска сердечно-сосудистых заболеваний 9p21.....	26
Обзор связей ОНП района 9p21 с ИМ и другими заболеваниями.....	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
Описание и характеристика выборок.....	31
Статистическая обработка результатов.....	32
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	34
Полиморфизм rs619203 гена ROS1 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	34
Полиморфизм rs17465637 гена MIA3 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	39
Полиморфизм rs4804611 гена ZNF627 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	44
Полиморфизм rs1376251 гена TAS2R50 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	50
Полиморфизм rs499818 (хр. 6) и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	55
Полиморфизм rs2549513(16xp) и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	61
Полиморфизм rs10757278 Хромосомного региона 9p21 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	67
Полиморфизм rs1333049 Хромосомного региона 9p21 и его ассоциации с инфарктом миокарда.....	74
Заключение.....	82
ВЫВОДЫ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин инвалидности и смертности среди наиболее трудоспособной части населения в России и мире. [1, 3, 4, 8]. В городе Новосибирске распространённость ССЗ особенно высока по сравнению с мировыми показателями [2, 96]. В связи с этим, остро стоит проблема профилактики ССЗ, как на популяционном, так и на индивидуальном уровнях [5, 8]. Как и для многих других мультифакториальных заболеваний, для ССЗ принято выделять две группы факторов риска. Первая группа – это факторы среды и образа жизни, такие, как, курение, алкоголь, ожирение и другие. Ко второй группе относятся генетические факторы риска, выявление которых является особо важным для раннего диагностирования и профилактики, так как они могут влиять на вероятность развития ССЗ независимо основных показателей, используемых для оценки риска этих заболеваний. Кроме того, генетический анализ позволяет оценивать риски в разных этнических группах, с различными рефренными показателями обмена веществ. Работы в этой области до недавнего времени включали гены, отвечающие за функции, нарушения которых могли приводить к развитию инфаркта миокарда (ИМ). Такой подход не позволял выявить многие взаимосвязи, в частности из-за того, что почти у половины генов до сих пор неизвестны функции. Данная проблема была решена с появлением биочипов высокой плотности, которые позволили анализировать до миллиона замен на образец, с помощью которых стали проводить полногеномные исследования. Данные исследования не лишены недостатков: очень высокая стоимость и сложность статистической обработки полученных результатов. Кроме того, как и любые исследования, они нуждаются в подтверждении на различных популяциях и разными методами. Другой, несомненно важной особенностью, современных генетических исследований ССЗ является преобладание исследованием крайних случаев ССЗ: очень раннее начало заболевания и фатальные случаи заболевания. Данные подходы хоть и позволяют получить

информацию на меньших выборках, но могут вносить искажение в получаемые взаимосвязи.

Наиболее перспективными на сегодняшний момент однонуклеотидными маркерами для изучения являются: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278, rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIA3. В данной серии однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), наиболее изучены (более 70 работ) 2 ОНП, расположенные на 9 хромосоме. Для rs10757278, rs1333049 ассоциация с инфарктом миокарда, в большинстве случаев, воспроизводится. Кроме инфаркта миокарда данные ОНП были ассоциированы с ишемическим инсультом, аневризмой аорты, подагрой, болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом второго типа. rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIA3 менее изучены, данные для них противоречивы и не многочисленны. На российских популяциях ни один из данных ОНП ранее не был проанализирован.

Цели и задачи исследования

Цель работы – проверить ОНП, идентифицированные в недавних полногеномных ассоциативных исследованиях, на пригодность в качестве маркеров риска развития и тяжести течения ИМ в популяции города Новосибирска.

Задачи:

1. Изучить ассоциации 8 ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3 с развитием инфаркта миокарда в двух выборках из популяции города Новосибирска.

2. Изучить ассоциации 8 ОНП (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611 и rs17465637) с факторами риска, биохимическими и антропометрическими показателями в трех выборках из популяции города Новосибирска.

3. Варианты rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16) и rs4804611 гена ZNF627) ассоциированы с тяжестью течения инфаркта миокарда.

4. Оценить информативность 8 ОНП (rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611 и rs17465637) на двух дополнительных выборках (выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования).

Научная новизна работы

Впервые в России изучены ассоциации полиморфизмы rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIA3 с развитием ИМ и тяжестью его течения. Кроме того, впервые в мире проведена оценка ассоциации данных ОНП с факторами предрасположенности к ССЗ.

Научно-практическое значение

Результаты работы позволили получить сведения об ассоциации ряда полиморфизмов генов ССЗ с ИМ в популяции европеоидов города Новосибирска. Показано наличие существенных отличий в ассоциации ряда исследованных полиморфизмов с ИМ, по сравнению с другими популяциями. Тем самым доказывается нецелесообразность безоговорочного экстраполирования данных генетического анализа, полученных при обследовании одних популяций на другие, особенно при разработке стратегии первичной профилактики ИМ. Выявленная достоверная ассоциация ряда ОНП с риском ИМ позволит оптимизировать дифференцированное проведение профилактических и лечебных мероприятий с учетом особенностей генетического полиморфизма данной популяции, посредством разработки генетического рискометра, отдаленного неблагоприятного прогноза ССЗ с включением генетических, а не только традиционных факторов риска.

Положения, выносимые на защиту:

1. Генетические маркеры rs10757278 и rs1333049 (хр. 9) универсально ассоциированы с инфарктом миокарда в российской популяции.
2. Генетические маркеры rs619203 гена ROS1, rs4804611 гена ZNF627, rs1376251 гена TAS2R50 и rs499818 (хр. 6) имеют гендерные и возрастные особенности ассоциации с инфарктом миокарда.
3. Генетические маркеры rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16) и rs4804611 гена ZNF6273 ассоциированы с тяжестью течения ИМ.
4. Полиморфизмы rs2549513(16хр) ассоциирован с уровнем глюкозы в сыворотке крови и индексом атерогенности. Вариант rs17465637 гена MIAF3 ассоциирован с уровнем глюкозы в сыворотке крови.

Апробация работы

Материалы исследования были представлены: в виде устных докладов – XVII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2010г.), VI Съезд Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону 2010г.), международного конгресса "Кардиология на перекрестке наук" (Тюмень 2010г.), IV Съезд терапевтов СФО и ДВФО (Новосибирск 2014г.).

Объём и структура диссертации

Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, заключение, список литературы (149 источников); изложена на 101 странице, содержит 47 таблиц.

Список публикаций

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 8 статей в журналах (7 входящих в перечень ВАК (из них 4 в международные базы цитирования)), 4 тезисов конференций.

Статьи в журналах

1. Максимов В.Н., Куликов И.В., **Орлов П.С.**, и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 5. С. 24-29. **Scopus**
2. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куликов И.В., **Орлов П.С.**, Куимов А.Д., Воевода М.И. Ассоциация генетических маркёров со сниженной сократительной функцией сердца у больных с острым коронарным синдромом. Медицина и образование в Сибири. 2013. № 3. С. 38.
3. Куликов И.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., **Орлов П.С.**, Куимов А.Д., Воевода М.И. генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 33. № 4. С. 65-70. **Перечень ВАК**
4. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., **Орлов П.С.** И др. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 19. № 10. С. 19-22. **Scopus**
5. **Орлов П.С.**, Максимов В.Н., Гафаров В.В., и др. Проверка 8 ОНП на пригодность в качестве маркеров развития инфаркта миокарда у жителей Новосибирска. Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 1. С. 14-19. **Перечень ВАК**
6. **Орлов П.С.**, Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Малютина С.К., Воевода М.И. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европеоидов Новосибирска. Атеросклероз. 2017. Т. 13. № 2. С. 5-11. **Перечень ВАК**
7. Максимов В.Н., **Орлов П.С.**, Иванова А.А., Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Савченко С.В., Новоселов В.П., Воевода М.И., Малютина С.К. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда его факторами риска. Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 10. С. 33-41. **Scopus**

8. Elena Shakhtshneider, **Pavel Orlov**, Sergey Semaev, Dinara Ivanoshchuk, Sofia Maljutina, Valery Gafarov, Yuliya Ragino and Mikhail Voevoda. ANALYSIS OF POLYMORPHISM RS1333049 (LOCATED AT 9P21.3) IN THE WHITE POPULATION OF WESTERN SIBERIA AND ASSOCIATIONS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS. *Biomolecules*. 2019. T. 9. № 7. С. E290. **Scopus**

Тезисы конференций

9. **Орлов П.С.**, Проверка ассоциации с инфарктом миокарда на сибирской популяции европеоидов онп, найденных в полногеномных исследованиях Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2010», Москва. 2010. С.84
10. Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С., Малютин С.К., Гафаров В.В., Ромащенко А.Г. Изучение в российской популяции ассоциации инфаркта миокарда с ОНП, связанными с этим заболеванием по результатам полногеномных исследований Сборник тезисов международного конгресса "Кардиология на перекрёстке наук" Тюмень 2010 С. 72-73.
11. Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В., **Орлов П.С.**, Гафаров В.В., Малютин С.К., Ромащенко А.Г., Полиморфизмы, ассоциированные с инфарктом миокарда в полногеномных исследованиях. Проверка на сибирской популяции. VI Съезд Российского общества медицинских генетиков, Ростов-на-Дону, 14-18 мая 2010 г., стр. 103
12. **Орлов П.С.**, Максимов В.Н., Гафаров В.В., Малютин С.К., Куимов А.Д., Воевода М.И., Связь ROS1, TAS2R50, ZNF627, MIAF3 генов и 16q23.1, 6p24, 9p21 хромосомных регионов с инфарктом миокарда у европеоидов Новосибирска, IV Съезд терапевтов СФО и ДВФО 2014. С. 78

Личный вклад автора.

Основные результаты, изложенные в диссертации, получены автором самостоятельно: проведено генотипирование всех выборок, использованных в исследовании и их статистическая обработка.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Определение инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда – это тяжелое заболевание, характеризующееся гибелью части сократительных клеток миокарда с последующим замещением погибших (некротизированных) клеток грубой соединительной тканью (то есть формированием постинфарктного рубца). Гибель клеток (некроз) происходит в результате продолжающейся ишемии миокарда и развития необратимых изменений в клетках вследствие нарушения их метаболизма. Наиболее общая классификация миокарда подразумевает выделение крупно- и мелкоочагового инфаркта (по размерам очагового поражения), различных вариантов локализации некротического очага инфаркта миокарда (обычно говорят – локализация инфаркта миокарда), а также острого, подострого периодов и периода рубцевания (по времени и стадиям течения).

Критериями, для постановки диагноза инфаркт миокарда служат следующие положения:

- a) Боль в загрудинной области, отек легких, коллапс или шок.
- b) Появление патологического зубца Q и T или появление подъема сегмента ST с последующей инверсией зубца T в двух или более стандартных отведениях электрокардиограммы.
- c) Повышение активности Аспартатаминотрансфераза (АСТ) с максимумом приблизительно через 24 часа со времени возникновения признаков, перечисленных в [a] и [b]; повышение активности Аланинаминотрансфераза, менее выраженное, чем АСТ, с максимумом через 36 часов.
- d) Повышение уровня креатин фосфокиназы первые 4-8 часов.
- e) Повышение уровня тропонина – I 7-10 сутки.
- f) Повышения уровня тропонина – T 10-14 сутки.
- g) Выявление признаков свежего или ранее перенесенного инфаркта миокарда на вскрытии.

Негенетические факторы риска инфаркта миокарда

На сегодняшний день показана ассоциация многих негенетических факторов с развитием инфаркта миокарда. Их можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся: возраст, пол и семейный анамнез. Общие принципы состоят в том, что риск инфарктам миокарда возрастает с возрастом. Он выше у мужчин, чем у женщин, до момента вступления их в менопаузу. Риск также повышен у пациентов имеющих родственников первого порядка с анамнезом ранней сердечной заболеваемости.

Наиболее известным модифицируемым фактором является атеросклероз: Атеросклероз состоит из развития атеросклеротической бляшки, включающей различные количества соединительного матрикса (коллаген, протеогликаны, гликозаминогликаны), сосудистые гладкомышечные клетки. Липопротеины, кальций, воспалительные клетки, а также новые кровеносные сосуды. Атеросклероз отражает хронический воспалительный ответ на повреждения сосудов, вызванные различными средствами, активирующими или повреждающими эндотелий, или способствующими инфильтрации липопротеинов, их задержке и окислению [111]. Механизм, через который атеросклероз ведет к инфаркту миокарда, является тромбоз [84,119]. В большинстве случаев коронарный тромбоз возникает в результате неравномерного истончения и разрыва фиброзной шапки.

Гипертензия – это повышение систолического и диастолического давления. Было показано что риск развития инфаркта миокарда удваивается при повышении артериального давления на каждые 20/10 миллиметров ртутного столба (мм рт. ст.) начиная с уровня 115/75 мм рт. ст [28].

Курение ассоциировано с рядом проартерогенных патологических процессов, включая снижение уровня холестерина липополипротеинов высокой плотности, эндотелиальной дисфункции и стимулировании окисления липополипротеинов низкой плотности [71]. Мета-анализ показателей смертности

после отказа от курения выявил снижения относительного риска общей смертности у курильщиков от ИБС на 36%.

Дислипидемия является одним из самых важных модифицируемых факторов риска развития ишемические болезни сердца. Однако сам по себе уровень общего холестерина сыворотки имеет минимальные прогностические значения у конкретного пациента, учитывая значительный перекрест показателей у пациентов с атеросклерозом и без него. Основными проартериогенными липидами являются липопротеины низкой плотности, повышение их уровня сопряжено с увеличением риска ИБС. Напротив, для липопротеинов высокой плотности в эпидемических исследованиях выявлена их ассоциация с снижением риска ИБС.

Одним из таких факторов является ожирение. Четкая ассоциация между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена по данным, полученных во Фрамингемском исследовании [68]. При наблюдении в течение 26 лет 5209 мужчин и женщин без ССЗ было показано, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин. Множественный логистический анализ показал, что относительная масса тела (действительная масса/идеальная масса) в начале исследования играла прогностическую роль в развитии ИБС (стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти), сердечной смертности, сердечной недостаточности у мужчин. Влияние ожирения на прогноз не зависело от возраста, уровня систолического артериального давления (АД), холестерина, курения сигарет в день, степени гипертрофия левого желудочка и наличия нарушений толерантности к глюкозе. У женщин значение относительной массы тела имело статистически достоверную ассоциацию с развитием инфаркта миокарда. Ожирение имело долгосрочное прогностическое значение для ССЗ, в особенности у больных не старше 50 лет. Дальнейшее увеличение массы тела с возрастом повышает степень риска возникновения ССЗ как у мужчин, так и у женщин, независимо от начальной массы тела или наличия других факторов риска, связанных с увеличением массы тела [68].

Диабеты первого и второго типа связаны с повышением сердечно-сосудистого риска. Результаты ряда эпидемиологических исследований, показали, что сосудистая патология является основной причиной смерти и осложнений у пациентов с диабетом. Женщины с диабетом теряют защиту от ИБС, свойственную женскому полу.

Генетические факторы риска

На сегодня существует устоявшееся система подачи материала, в ней как правило рассматриваются не отдельные гены, а некоторый пул генов, отвечающий за конкретную систему гомеостаза в организме, к таким системам, бесспорно, относятся система свёртывания крови, система метаболизма липидов и другие.

Система свертывания крови

В контексте данной системы наиболее часто рассматривают мутации в следующих генах: гене фибриногена, тромбоцитарного гликопротеина GP IIb/IIIa, V, VIII и XII факторов свертывания, протромбина, генах, регулирующих фибринолиз (tPA, PAI-1) [6].

Фибриноген занимает одно из главных мест, в свертывающей системе крови. Из фибриногена образуется фибрин (основной компонент кровяного сгустка). Полиморфизм -148C> T гена FGB представляет собой нуклеотидную замену цитозина (C) на тимин (T) в промоторном участке гена.

Вариант -148T сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов, что способствует увеличению риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ИБС, ИМ [6,116].

Также большой вклад в заболеваемость ИБС вносит GP IIb/IIIa. При участии фибриногена молекулы GP IIb/IIIa, экспрессированные на поверхности тромбоцита, образуют межтромбоцитарные мостики и стимулируют образование

тромбоцитарных агрегатов и тромбов [147]. Наиболее часто исследуемый полиморфизм этого гена представлен заменой тимидина на цитозин в позиции 1165 второго экзона, приводящей к замене лейцина (вариант- $P1^{A1}$) на пролин (вариант – $P1^{A2}$) в 33 позиции аминокислотной последовательности протеина [100]. Установлено, что у гомозигот $P1^{A2A2}$ по гену тромбоцитарного гликопротеина IIIa повышена агрегационная активность тромбоцитов. Кроме того, носительство $P1^{A2}$ аллеля тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa увеличивает риск развития инфаркта миокарда [126].

Система регуляции тонуса сосудов

К данной системе принято относить гены ренин-ангiotензивной системы, эндотелиальную NO, и некоторые другие.

Ангиотензин-превращающий фермент – это интегральный мембранный протеин, высвобождаемый с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой. У здоровых индивидуумов уровень концентрации ACE может варьировать 5-кратно. В гене ACE имеется инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu-повтора размером 287 п.н. в интроне 16 [108]. Данный полиморфизм ассоциирован с повышенным уровнем ACE в плазме крови и развитием целого ряда ССЗ, таких как ИМ, ИБС, эссенциальная гипертензия и др. [41,97, 99].

Также среди большого числа генов-кандидатов особое внимание привлекает ген рецептора (тип 1) ангиотензина II (*AGTR1*) [8, 10, 38]. Через этот тип рецепторов опосредуется не только вазоконстрикторное действие ангиотензина II, но и экспрессия факторов роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Продукт гена *AGTR1* обуславливает основные кардиоваскулярные эффекты ангиотензина-II. Полиморфизм гена *AGTR1* A1166C является маркером повышенного риска развития ССЗ. Вариантный аллель 1166C встречается с частотой 30-40% в европейских популяциях. Вариант 1166C чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией(АГ), чем у здоровых доноров [9].

Система воспалительного ответа

Система воспалительного ответа на настоящий момент является одной из ключевых систем в развитии атеросклероза артерий, часто в ней рассматривают следующие гены: CCR5, CRP, IL-6 и другие [13,33,106].

CCR5 Ген хемокинового рецептора.

В норме рецептор связывает хемокиновые лиганды MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES и посредством этого участвует в хемотаксисе лейкоцитов в направлении очагов воспаления [12]. В нем наиболее интересен вариант имеющего делецию в 32 п.н. в кодирующей части CCR5d32. В ходе многих исследований было установлено, что делеционный аллель данного белка является протективным относительно риска развития ИБС и ИМ. [33,45,73].

CRP С-реактивный белок

CRP является маркером начинающегося воспаления и, возможно, играет роль в патогенезе атеросклеротических повреждений. С-реактивный белок выполняет защитную функцию, блокируя продукцию медиаторов воспаления за счёт связывания фосфолипидов мембран. Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. С-реактивный белок активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора, наконец, модулирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления [90]. В данном гене есть несколько мутаций, связанных с риском ИМ, наиболее часто в работах упоминается следующие: -2518 A/G поромоутерный полиморфизм связан с ИМ [24,106].

Система метаболизма липидного обмена

Эта система также крайне важна для понимания развития атеросклероза и других ССЗ.

Аполипопротеин Е обеспечивает поглощение холестерина через В, Е-рецепторы, способствует поглощению ремнантов хломикронов и липопротеины очень низкой плотности печени, активирует липопротеинлипазу и лецитинхолестеринацилтрансферазу, связывает гепароиды с эндотелиальными клетками, участвует в формировании богатых эфирами холестерина ЛПНП-частиц и перераспределении липидов в тканях, влияет на рост и репарацию нервной системы [82]. В данном гене есть две основные мутации: в позиции 3937С/Т и 4075С, приводящие к синтезу белка с аминокислотами цистеин или аргинин в положении 112 и 158. В настоящее время установлена ассоциация аллельного варианта Е4 (Arg112, Arg158) с развитием ИБС и атеросклерозом [33, 80, 135, 138].

Полногеномные исследования

До недавнего времени изучение вклада наследственности в развитие ИБС, как мультифакториального заболевания, выполнялось в основном в рамках ассоциативных исследований. Для анализа обычно отбирались ОНП (от единичных до нескольких десятков, иногда сотен) в функционально значимых генах. Один из существенных недостатков такого подхода заключается в исключении из анализа участков ДНК, содержащих неидентифицированные гены, а также гены, продукты которых, по современным представлениям, не участвуют в развитии заболевания. В последние годы в мире, благодаря быстрому совершенствованию технологий массового генотипирования, получили распространение полногеномные ассоциативные исследования. В ведущих мировых журналах опубликован целый ряд результатов исследований, посвященных идентификации новых генетических маркеров, ответственных за наследственную предрасположенность к ССЗ и их факторам риска, выполненных на уровне полногеномного анализа [57, 82, 103,

114]. Принципиальными общими особенностями этих исследований является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования, как правило, высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров. В частности, выполнен полногеномный анализ на Фремингамской когорте. Фремингамское исследование является одним из первых эталонных крупномасштабных эпидемиологических когортных проектов, направленных на динамическое наблюдение за распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний в популяции, оценку их ассоциации с различными факторами риска. С помощью чипа, позволяющего проанализировать 100000 генетических маркеров, были изучены их ассоциации с инфарктом миокарда [82], артериальной гипертонией, липидными нарушениями, поведенческими характеристиками, биохимическими показателями, отражающими функциональное состояние различных органов и систем, функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, антропометрическими факторами риска, нарушениями углеводного обмена и так далее. В результате в части случаев (инфаркт миокарда) было обнаружено совпадение с результатами других полногеномных исследований, большая же часть обнаруженных ассоциаций является принципиально новой и требует воспроизведения на независимых выборках. Таким образом, можно констатировать, что исследование генетических компонентов предрасположенности к распространенным заболеваниям переходит в принципиально новую фазу – систематической и планомерной идентификации информативных генетических маркеров [39,54,120,132].

Ген Ros 1(С рос онкоген, рецептор тирозин киназы)

Это прото-онкогенов, высоко-экспрессирующийся в самых различных опухолевых клеточных линиях [19,136], принадлежит семейству севенлесс,

подсемейства тирозиновых киназ рецептора инсулина. Белок, кодируемый этим геном – это интегральный белок мембраны с тирозинкиназной активностью. Белок может функционировать как ростовой фактор, рецептор фактора дифференцировки и клеточной смерти [125,139]. Также показана роль этого белка в сперматогенезе у человека [26]. Потеря внеклеточного домена приводит к активации этого протоонкогена [27]. Ген расположен на 6 хромосоме в длинном плече 22, содержит 137,421 пар оснований и 38 экзонов, белок содержит 2334 аминокислот. Наиболее часто в работах по предрасположенностям и к инфаркту миокарда, и его факторов риска встречается rs619203 замена G на C в положении 6885 нуклеотидной последовательности в 37 экзоне, приводит к замене C (Cys) на S (Ser) в положении 2229 аминокислотной последовательности. Данный ОНП лежит сразу за киназным доменом этого белка и возможно один из вариантов нарушает его активность [11]. Впервые ассоциация данной замены с инфарктом миокарда была показана в ходе трех стадийного исследования в США ОШ=1.75 [123]. В дальнейшем ассоциация с инфарктом миокарда была подтверждена в проспективном исследовании ОШ=2.5 для генотипа GG [148]. В то же время в Греции в исследовании случай-контроль ассоциации с ИБС rs529038 (Asp2213Asn) не нашли [129]. Кроме того, не обнаружили ассоциации с ИМ rs619203 в Германии [77] и США [57]. Помимо непосредственно работ с инфарктом миокарда, данный ОНП тестировался и на ассоциации с другими заболеваниями ССС. Так, на японской популяции была показана ассоциация между данным ОНП и кровяным давлением [142], рестенозом коронарных артерий [101], ишемическими и геморрагическими инсультами [141,143].

Ген MIA3(ингибитор активности меланомы 3)

Продукт гена MIA3 необходим для секреции коллагена 7(COL7A1) типа путем активного транспорта. И, хотя он не играет роли в глобальной секреции белков, однако, он может участвовать в секрецию других белков в клетках, которые не выделяют COL7A1. Кроме того, показана его роль в регуляции миграции человеческих моноцитов [17]. Также он имеет свойства супрессора опухолей

[15,16]. Является интегральным белком мембраны, локализованным в сайте выхода из эндоплазматического ретикулума. Белок содержит 1907 аминокислотных остатков, молекулярный вес белка 213кДа. Ген расположен на первой хромосоме 41 бенд длинного плеча содержит 49,925 пар оснований и 27 экзонов [112]. На сегодняшний день в данном гене в основном пуле работ рассматривают мутацию rs17465637 с заменой А на С, лежащую в 8 интроне в положении 32101 нуклеотидной последовательности. Впервые ассоциация данного ОНП с инфарктом миокарда показана в полногеномном исследовании в 2007 году [114]. Затем в японском исследовании rs17465637 был ассоциирован с инфарктом миокарда с отношением шансов 1.47, в то же время в данном исследовании не было получено никаких ассоциаций с факторами риска инфаркта миокарда [56]. В дальнейшем было показано, что этот полиморфизм связан с ранним началом инфаркта миокарда [98]. Также подтверждение связи данного ОНП и инфаркта миокарда находят еще в двух исследованиях [78,133]. В то же время во многих статьях не находят значимых ассоциаций этого ОНП и ИМ, так, согласно последним результатам большого проспективного исследования, опубликованным в 2010 году, ассоциацию этого ОНП с ИМ воспроизвести не удалось [26], не удалось подтвердить и в сложном исследовании (совмещенное исследование по типу случай контроль и проспективное когортное исследование) [109]. Кроме инфаркта миокарда данный ОНП проверяли на ассоциациях еще несколькими заболеваниями ССС. Так, в трех работах анализировалась возможность влияния этой точковой мутации на развитие ИБС и диабетической нейропатии, болезни мойамойа и атеросклерозом. При этом никаких закономерностей во всех случаях установлено не было [87,92,110].

Ген ZNF627

Продукт этого гена является фактором транскрипции типа лициновой застежки, данный белок преимущественно обнаруживается в мозге, всего в состав белка входит 461 аминокислот, молекулярный вес составляет 52,8kDa, ген же

расположенный на коротком плече 19-й хромосомы [19p13.2] содержит 22490 нуклеотида и 4 экзона [102,127]. Во всех работах по данному гену с предрасположенностями к ИМ фигурирует один ОНП – это rs4804611 (замена А на G в позиции 1692 по мРНК) данный ОНП лежит в 3'utr. Впервые ассоциация данного полиморфного локуса была показана в ходе трёхэтапного исследования, выполненного в США на всех трёх этапах [123]. И в Японии в 2008 году подтвердилась эта ассоциация [140]. В то же время Германии [77] и США [57] не обнаружили ассоциации rs4804611 с ИМ.

TAS2R50 (вкусовой рецептор второго типа член 50), PRR4(слезный пролин богатый белок), PRH1(пролин богатый белок подсемейства HAIH 1)

TAS2R50 принадлежит к большому семейству рецепторов TAS2R. Семейство TAS2R экспрессируются на поверхности клеток вкусовых рецепторов восприятия горечи и через G-белок и вовлечены во второй путь сигнальной трансдукции [31]. Также данный белок может играть роль в зондировании химического состава содержимого желудочно-кишечного тракта. Активация этого рецептора может стимулировать альфа-густидин, посредством активации PLC-бета-2 и привести к стробированию TRPM5. Белок содержит 299 аминокислот, имеет молекулярную массу 34,5 kDa. Ген находится на коротком плече 12-й хромосомы [12p13.2], содержит 1000 пар нуклеотидов содержит 6 экзонов.

PRR4 принадлежит семейству пролин-богатых белков, которые имеют консервативный высоко повторенный домен. Показано наличие двух вариантов альтернативного сплайсинга. Функция его точно не известна, но предполагается, что он может играть роль в защитной функции глаз. Основная форма белка содержит 166 аминокислот и имеет молекулярную массу в 17,5 kDa. Ген содержит 325,178 пар нуклеотидов и 23 экзона.

PRP

PRP действуют как весьма мощные ингибиторы роста кристаллов фосфатов кальция. Они обеспечивают защитные и восстановительные условия для зубной эмали, что важно для целостности зубов. Белок содержит 166 аминокислот и имеет молекулярный вес в 17kDa. Ген содержит 325,178 пар нуклеотидов, 21 экзон.

Особенностью данных генов можно считать то, что рамки считывания у них имеют пересечения.

С инфарктом миокарда из данных генов была ассоциирован только один ОНП rs1376251 данная замена G на A в положении 660 нуклеотидной последовательности приводит к замене C [Cys] на Y [Tyr] в положении 203 аминокислотной последовательности белка вкусового рецептора 2-го типа TAS2R50. Впервые ассоциацию данного, ОНП с инфарктом миокарда показали в ходе трех-стадийного исследования в США во всех трех стадиях [57], также ассоциация была подтверждена в исследовании Шифмана в 2008 году. В данном исследовании, было получено отношение шансов 1,13. В то же время в Германии [77] не обнаружили ассоциации rs1376251 с ИМ.

rs499818 (xp. 6)

Данный однонуклеотидный полиморфизм лежит в межгенном промежутке, ограниченный с одной стороны геном TBC1D7, с другой стороны ограничен геном GFOD1. Наиболее близким геном является ген TBC1D7. Этот белок относится к семейству протеинов, содержащих 180-200 аминокислотный TBC домен, предположительно играет роль в клеточных росте и дифференцировке [145]. rs499818 лежит в положении 13332467 нуклеотидной последовательности хромосомы, в данной точке. На сегодняшний день известно только одно исследование, в котором был проведен анализ ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний и данного ОНП. Данным исследованием было эталонное Фраменгенское исследование. В данном исследовании rs499818 показал высокую ассоциацию с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [83].

rs2549513[16xp]

Данный однонуклеотидный локус также, как и предыдущий лежит в межгенном промежутке, с одной стороны он ограничен геном *WWOX*, с другой геном *MAF*. Наиболее близким является ген *MAF*. Белок, кодируемый этим геном является ДНК-связывающим белком типа лейциновой молнии, который действует как гомодимер или гетеродимер. В зависимости от сайта связывания и обязательного партнера, закодированный белок может быть транскрипционный активатор или репрессор. Этот белок играет важную роль в регуляции многих клеточных процессов, в том числе эмбрионального развития волокна клеток хрусталика, увеличивает восприимчивость Т-клеток к апоптозу, и провоцирует терминальную дифференциацию хондроцитов [75]. Дефекты в этом гене являются причиной ранней пылевидной катаракты также хорошо известная, как врожденная целулилярная катаракта [70]. Данная замена находится в положении 79550727 нуклеотидной последовательности хромосомы, в данной точке происходит замена А на С. Для данного ОНП также известно только одно исследование. Согласно данным Фрамингемского исследования, этот ОНП ассоциирован с заменой ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [83].

Хромосомный регион 9p21

Хромосомный регион 9p21 охватывает несколько одно-нуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые находятся в тесной связи по неравновесности по сцеплению, образуя гаплотип риска (последовательность аллелей вдоль хромосомы) охватывает около 53 кб. Данный хромосомный регион не содержит генов белков, но состоит в неравновесии по сцеплению с геном ингибитора циклин-зависимых киназ *CDKN2A*, и ее альтернативных рамок считывания *CDKN2B*, кроме собственно белковых генов в данном районе также находится еще ген

большой нетраслируемой РНК ANRIL. Эти гены расположены примерно в 100 кб от основного региона рисков ИБС [94].

CDKN2A

Этот ген имеет несколько транскрипционных вариантов, которые отличаются своими первыми экзонами. По крайней мере три варианта альтернативного сплайсинга кодируют различные белки, два из которых кодируют структурно связанных изоформы, которые действуют в качестве ингибиторов CDK4 киназы [118]. Также показано, что данный ген может вызывать приостановку клеточного цикла в G1 и G2 фазе. Действует как супресор опухолей. Он связывает MDM2 и блокирует его ядерно-цитоплазматический челночный перенос, изолируя MDM2 в ядрышке. Это препятствует онкогенному действию MDM, блокируя MDM2-деградации p53. Также вызывает G2 арест и апоптоза в p53-независимый образ, предотвращая активацию комплексов циклин B1/CDC2 [124]. Также CDKN2A связывается с BCL6 подавляет BCL6-индуцированную транскрипционную репрессию, кроме того, показано, что связывание этого белка с E2F1 и MYC блокирует их активатор транскрипционной активности, но не влияет на транскрипционную репрессию MYC [118]. Связывание с TOP1/TOPBP1 стимулирует их активность. Этот комплекс связывается с рРНК промоторов генов и может играть роль в транскрипции рРНК и / или созревания. Взаимодействует с NPM1/B23 и способствует его полиубиквитированию и деградации, и, таким образом, ингибирует процессинг рРНК [30]. Связывание с HUWE1 подавляет его убиквитин лигазную активность. Посредством чего может играть роль в контроле клеточной пролиферации и апоптоза при развитии молочной железы [118]. Белок имеет размер в 156 аминокислотных остатка и имеет молекулярный вес в 16,5кДа для 1,2,3 изоформ и 173 аминокислотных остатка и 18кДа для изоформы 4, ген же содержит 26,791 пар оснований и 4 экзона.

CDKN2B

Этот ген находится рядом с геном CDKN2A супрессоров опухоли в регионе, который часто мутируется и/или удаляется в широком спектре опухолей. Этот ген кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы, который образует комплекс с CDK4 или CDK6, а также предотвращает активацию киназ CDK, таким образом, осуществляется функция белка в качестве регулятора клеточного роста, а также контроля клеточного цикла G1фазе. Было показано, что экспрессия этого гена значительно индуцируется TGF бета, что предполагает его роль в бета TGF, индуцированного ингибировании роста [70]. Также сообщалось о двух различных транскрипционных вариантах, кодирующих различные белки. Белок содержит 138 аминокислот и имеет молекулярный вес в 14,7кДа, ген же состоит из 6,412 пар оснований содержит 2 экзона.

Ассоциация CDKN2A/B и региона риска сердечно-сосудистых заболеваний 9p21

Оба этих гена хорошо известны как опухоль-супрессорные гены и участвуют в регуляции клеточного цикла, старении и апоптозе [43, 76] Эти гены показали, широкую экспрессивность в различных видах тканей, в том числе в тканях подверженных атеросклерозу [56]. Аномальные распространения лейкоцитов и клеток гладкомышечных клеток в стенке сосуда являются отличительными признаками атеросклероза [36, 42], и, кроме этого, есть весомые доказательства того, что старение и апоптоз играют важную роль в развитии атеросклеротического процесса [14, 95]. Кроме того, экспрессия CDKN2B может индуцировать через трансформацию фактор роста β , который замешан в патогенезе атеросклероза [47, 72]. В целом, эти данные и близость этих генов к риск-локусу обеспечивает правдоподобный механизм участия CDKN2A и CDKN2B при атеросклерозе [94]. В ряде исследований проводились попытки оценить ассоциацию между 9p21 и экспрессией CDKN2A, CDKN2B. Лю и других [86]. Проанализирована экспрессия

в периферической крови Т-клеток у 170 здоровых людей, и обнаружено снижение экспрессии CDKN2A, CDKN2B связано с одним SNP риска развития атеросклероза, но не обнаружено значимой ассоциации с экспрессии генов для других полиморфизмов, которые также являются связанными с атеросклерозом. Последующие исследования также не всегда поддерживают ассоциацию между 9p21 вариантами риска и экспрессии этих генов. В крупное исследование, Holdt и другие [55] не было найдено ассоциаций между аллелями риска и экспрессией CDKN2A, в мононуклеарных клетках у 1098 лиц с ИБС уровни экспрессии этих генов не коррелируют с тяжестью атеросклероза. Существует значительная ассоциация между гаплотипом риска и уменьшением CDKN2B экспрессии в мононуклеарных клетках (7% уменьшение на аллель), но это не воспроизводится в цельной крови или в образцах атеросклеротических бляшек. При изучении экспрессии в цельной крови у 487 здоровых людей, Каннингтон и другие [32] не обнаружили ассоциации экспрессии CDKN2A или CDKN2 с ОНП в 53-Кб области основного риска для атеросклероза. Тем не менее, значительные ассоциации были найдены других ОНП за пределами этой основной области 9p21, некоторые из которых сами были связаны с ИБС в GWA исследований. Алели риска развития атеросклероза в этих полиморфизмах были связаны с небольшим сокращением экспрессии CDKN2A и увеличением CDKN2B экспрессии. Jarinova и другие [81] также отметили тенденцию к уменьшению экспрессии CDKN2A и CDKN2B в цельной крови у здоровых субъектов, которые были гомозиготных по аллели риска, но данная тенденция не достигла статистической значимости. Два других исследования также не обнаружили ассоциация гаплотипа риска развития атеросклероза с CDKN2A, CDKN2B и выражения в атеросклеротических тканях [39, 56]. В целом, исследования на сегодняшний день не сильно подтверждают гипотезу, что восприимчивости к атеросклерозу опосредовано или непосредственно влияет на экспрессию CDKN2A, CDKN2B.

ANRIL

ANRIL – это ген большой нетранслируемой РНК, впервые идентифицированный в 2007 году [104]. ANRIL перекрывается и транскрибируется в противоположном направлении от CDKN2B (который находится полностью в пределах первого интрона ANRIL). ANRIL экспрессируется в тканях, связанных с ИБС в том числе сердце, гладких коронарных мышцах, сосудистых эндотелиальных клетках, человеческих моноцитарных макрофагах, в образцах каротидной эндартерэктомии и аневризме брюшной аорты [23, 56, 104]. Функция ANRIL (который также известен как CDKN2BAS из-за его геномной связи с CDKN2B) неизвестна, однако, другие большие некодирующие РНК, такие, как Xist и Notair, участвуют в регуляции экспрессии генов через транскрипционные и трансляционные контрольные механизмы [91, 93]. Как и в Xist, ANRIL содержит большое количество повторяющихся элементов, и включает в себя сайты связывания транскрипционных факторов, ответственных за транскрипционные репрессии. Предполагается, что он может действовать через аналогичные механизмы [81]. Транскрипции репрессий по Notair опосредованы через набор Polysomb комплексов, которые также, как было показано, влияют на экспрессию CDKN2A и CDKN2B [21]. Поэтому, возможно, что ANRIL влияет на восприимчивость к атеросклерозу через аналогичные механизмы [94]. Вообще ген содержит 126,307 пар нуклеотидов и 19 экзонов, при этом, в процессированной части содержится 3,837 пар нуклеотидов. На сегодняшний день известно, по меньшей мере 17 различных вариантов сплайсинга ANRIL, хотя действительно всеобъемлющее исследование разнообразия транскриптов до сих пор не проводилось.

Ассоциация ANRIL и региона риска сердечно-сосудистых заболеваний 9p21

Несмотря на то, что ОНП в основной области риска для ИБС не находятся в пределах экзонов ANRIL, карта интронных и нижележащих последовательностей,

приводит к предположению, что они влияют на регулирование экспрессии ANRIL. В отличие от переменной ассоциации с экспрессией CDKN2A, CDKN2B, большинство исследований показало значимую ассоциацию между генотипами множественных рисков на 9p21 и экспрессии ANRIL [32, 39, 55, 56]. Тем не менее, ситуация существенно усложняется наличием многочисленных форм сплайсинга ANRIL. Оригинальное описание ANRIL Парсмантом [104] в 2007 году выявило два транскрипционных варианта в человеческих яичках; длинную форму, содержащую экзоны 1-19, и короткую форму, содержащую экзоны 1-12, сращенные с альтернативной экзона 13. Исследования Лю и др. [86] и др. Каннингтон. [32] с использованием праймеров, общих для обоих оригинальных изоформ (охватывающих экзоны 4-6 и 1-2 соответственно). Обнаружили, что 9p21 риска развития атеросклероза аллелей было связано со снижением экспрессии ANRIL в Т-клетках периферической крови и целой крови здоровых людей. Тем не менее, другие исследования показали, что 9p21 аллели имеют различные эффекты на альтернативных транскрипты ANRIL в крови. Установлено, что 9p21 риска CAD-вариант был связан с снижением экспрессии длинного транскрипта (DQ485453), но повышенная экспрессия двух коротких вариантов (EU741058 и EU741058/DQ485454) в цельной крови из 120 здоровых людей [81]. В отличие от этого, Holdt и других [56], изучая экспрессию в периферической крови мононуклеарных клетки у 1098 лиц с ИБС, показали, что 9p21 аллели риск ИБС, был связан с повышенной экспрессией длинного транскрипта (DQ485453), а также повышенной экспрессией краткого EU741058 транскрипта, но не влиял на другие короткие варианты транскрипции (DQ485454). Кроме того, Holdt и другие [56] показали, что уровни экспрессии ANRIL транскриптов напрямую связаны с атеросклеротическими бляшками, поддерживая причинную роль экспрессии ANRIL в атерогенеза. Однако, исследование Фолкерсана [39] не выявило существенных ассоциаций между экспрессией ANRIL и 9p21 генотипа в атеросклеротической бляшки, возможно, это связано с относительной нечувствительностью платформы микрочипов, используемых в этом исследовании.

Обзор связей ОНП района 9p21 с ИМ и другими заболеваниями

Для ОНП данного хромосомного района на сегодняшний день существует порядка 120 исследований ассоциаций ОНП из него с предрасположенностью к ССЗ, в таблице 1 приведены, некоторые из них.

Таблица 1. Ассоциации ОНП района 9p21 с ССЗ.

Rs	Ассоциация	Этническая Группа Страна	Больные	Контроль	OR	Диагноз	С-ка
Весь регион	Есть	Европеоиды Исландия	4587	12,767	1.64	ИМ	Helgadotti r 2007г [51]
rs1333049	Есть	Европеоиды Великобритания	1926	1644	-	ИМ	Samani 2007г [107]
rs10757274	Есть	Европеоиды Великобритания	270	2742	1.60	ИБС	Talmud 2008г. [128]
rs1075727	Есть (гап)	Европеоиды Италия	416	308	-	ИМ	Shen 2008г [121]
rs2383206							
rs2383207							
rs10757278							
rs1075727	Есть (гап)	Монголоиды	611	294	1.54	ИМ	Shen 2008г.

rs238320 6		Южная Корея					[120]
rs238320 7							
rs107572 78							
rs238320 6	Нет	Монголоиды	1360	1360	-	ИБС	Zhou 2008г.
rs238320 7	Есть	КНР			4.59		[149]
rs133304 9	Есть	Европеоиды Великобритания	769(прос.)		1.46	Атер.	Ye 2008г.
					1.37	ИБС	[144]
rs133304 9	Есть	Монголоиды Япония, Корея	604 679	1,151 706	1.3 1.2	ИБС	Hinohara 2008г. [53]
rs133304 9	Есть	Европеоиды Швеция, Финляндия, Франция, Северная Ирландия	1,436 571	33,282 33,282	1.2 1.1	ИБС Иш.И нс.	Karvanen 2009г. [74]
rs107572 78	Есть	Европеоиды Индия Великобритания	154	160	2.19	ИБС	Maitra 2008 [88]

Исходя из общего пула статей можно заключить, что наиболее часто в литературе рассматриваются два ОНП – rs1333049 и rs10757278. Во всех опубликованных работах эти ОНП показывают стойкую высокую ассоциацию с

ИМ, атеросклерозом, ИБС. Так, для rs1333049 отношение шансов для ассоциации с ИБС варьирует по результатам многих исследований от 1.2 до 1.37 [53, 74, 144], для ИМ от 1.31 до 1.47[54, 105, 107]. Кроме уже описанных ранее ассоциаций данного ОНП с ССЗ, на сегодняшний момент также известно о ассоциации данного полиморфного локуса с подагрой (ОШ=1.43) [134] и болезнью Альцгеймера (ОШ=1.38) [146], обе работы были проведены на китайских популяциях. Для rs10757278 список ассоциаций несколько шире. Данный полиморфный локус, как и предыдущий, ассоциирован с инфарктом миокарда и ишемическими болезнями сердца, ОШ=1.46 для ИМ[80] и от 1.16 до 2.19 для ИБС [45, 88], также в литературе описаны ассоциации данного ОНП с ишемическим инсультом[80], кроме того, были показаны ассоциации с аневризмой аорты. [48, 88] Для заболеваний, не относящихся к ССЗ на сегодняшний день показана ассоциация только для сахарного диабета второго типа [124].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описание и характеристики выборок

Работа направлена на изучения новых молекулярно-генетических факторов риска инфаркта миокарда, открытых в ходе полногеномных исследований последних пяти лет для идентификации однонуклеотидных замен. Нами был использован метод ПЦР в реальном времени.

В качестве объектов для исследования были выбраны четыре выборки. Три из них: популяционная выборка больных с нефатальным ИМ (200 человек (мужчины – 129, женщины – 71)), выборка участников проекта HAPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования (94 человека (мужчины - 56, женщины - 38)) и выборка лиц без ИБС (420 человек (мужчины – 270, женщины – 170)) были сформированы на основе популяционной выборки 45-69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов города Новосибирска (9397 человек), которая была собрана Научно-исследовательским институтом терапии и профилактической медицины - филиалом Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" в ходе работы по международному проекту HAPPIE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, объём талии, бёдер), социально-демографические характеристики, опрос о вредных привычках (курение, потреблении алкоголя (частота и типичная доза)), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях. При формировании группы больных использовались эпидемиологические критерии ИМ (регистр инфаркта миокарда, программа ВОЗ MONICA, [96]) на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и документированного инфаркта миокарда в

анамнезе: 1. Определенный инфаркт миокарда (М.К. 1-1 - 1-2-7), возможный инфаркт миокарда (М.К. 1-2-8 - 1-3), документированный инфаркт миокарда в анамнезе. Четвертая выборка, больных с инфарктом миокарда, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, была сформирована под руководством доктора биологических наук Куимова. Численность выборки составила 159 человек (мужчины 112, женщины 47) в возрасте от 25 до 76 лет. Критериями отбора служили клинические критерии инфаркта миокарда: боль в загрудинной области, отек легких, коллапс или шок, появление патологического зубца Q и T или появление подъема сегмента ST с последующей инверсией зубца T в двух или более стандартных отведениях ЭКГ, повышение активности АСТ с максимумом приблизительно через 24 часа со времени возникновения признаков, перечисленных в (a) и (b); повышение активности АЛТ, менее выраженное, чем АСТ, с максимумом через 36 часов. Повышение уровня креатин фосфокиназы первые 4-8 часов, повышение уровня тропонина-I на 7-10 сутки, повышения уровня тропонина-T на 10-14 сутки. Выявление признаков свежего или ранее перенесенного инфаркта миокарда на вскрытии.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Однонуклеотидные полиморфизмы тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT, с использованием реакционной смеси производства фирмы Синтол (город Москва). Данные выводились в программе SDS 2.3 (Applied Biosystems USA) В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIA3.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в

группе больных ИМ и контрольной группе, далее оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга во всех выборках (по критерию хи-квадрат). Кроме анализа групп в целом, нами также были проанализированы половые и возрастные различия в случае возрастных различий ними был принят пограничный возраст в 55 лет.

Для оценки тяжести заболевания проводилось сравнение популяционной выборки больных с нефатальным ИМ против совместной группы из выборки участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования, и выборкой больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1.

Сравнение уровня таких показателей, как рост, масса тела, индекс массы тела, артериальное давление (систолическое, диастолическое, пульсовое), частота сердечных сокращений, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, индекс атерогенности, глюкоза крови, у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения этих признаков по тесту Колмогорова-Смирнова. Если признак отвечал критериям нормального распределения, то оценку различий средних значений количественных признаков между разными генотипами проводили после стандартизации по полу, возрасту и наличию ИМ с помощью процедуры «GLM: univariate model» – пакета прикладных статистических программ SPSS. Были определены средние значения, стандартная ошибка, дескриптивная статистика, дополнительный тест попарных сравнений, влияние ковариаций. Ассоциация ОНП с факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полиморфизм rs619203 гена ROS1 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs619203 гена ROS1 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях, кроме мужчин в группе инфаркта миокарда 1 и у них же в группе лиц старше 55 лет. Частоты аллелей несколько отличаются от других европеоидных популяций (28% в контроле для аллеля С и 19%-1.7% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта www.ncbi.nlm.nih.gov [67]) (таблицы 2-5).

Таблица 2. Частоты генотипов полиморфизма rs619203 гена ROS1 в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	26	6.5	20	7.9	6	4.2
CG	174	43.8	102	40.3	72	50
GG	197	49.6	131	51.8	66	45.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 2.3$		$\chi^2 = 0.0006$		$\chi^2 = 3.7$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	20	10.1	17	13.3	3	4.2
CG	68	34.3	38	29.9	30	42.3
GG	110	55.6	72	56.7	38	53.5

Соответствие XB	$\chi^2 = 3.569$	$\chi^2 = 8.8$	$\chi^2 = 0.96$
--------------------	------------------	----------------	-----------------

Таблица 3. Частоты генотипов полиморфизма rs619203 гена ROS1 в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	15	9.8	14	13.1	1	2.2
CG	70	45.8	49	45.8	21	45.7
GG	68	44.4	44	41.1	24	52.2
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.24$		$\chi^2 = 0$		$\chi^2 = 2.17$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	11	11.7	6	10.7	5	13.1
CG	37	39.4	23	41.1	14	36.9
GG	46	48.9	27	48.2	19	50
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.696$		$\chi^2 = 0.109$		$\chi^2 = 0.826$	

Таблица 4. Частоты генотипов полиморфизма rs619203 гена ROS1 в 4 выборках у лиц до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	10	9.6	8	11.6	2	5.7
CG	47	45.2	30	43.5	17	48.6
GG	47	45.2	31	44.9	16	45.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.126$		$\chi^2 = 0.033$		$\chi^2 = 0.857$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	6	10.9	5	13.2	1	5.9
CG	18	32.7	12	31.6	6	35.3
GG	31	56.4	21	55.2	10	58.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.684$		$\chi^2 = 2.051$		$\chi^2 = 0.006$	
Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	6	9	6	13	0	0
CG	20	37.7	16	34.8	4	57.1
GG	27	50.9	24	52.2	3	42.9
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.58$		$\chi^2 = 1.47$		$\chi^2 = 1.12$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)

CC	5	17.9	3	16.7	2	20
CG	11	39.3	9	50	2	20
GG	12	42.8	6	33.3	6	60
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.734$		$\chi^2 = 0.015$		$\chi^2 = 2.744$	

Таблица 5. Частоты генотипов полиморфизма rs619203 гена ROS1 в 4 выборках у лиц старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	16	5.5	12	6.5	4	3.6
CG	127	43.3	72	39.2	55	50.5
GG	150	51.2	100	54.3	50	45.9
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.71$		$\chi^2 = 0.04$		$\chi^2 = 2.853$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	N	p (%)
CC	14	9.8	12	13.5	2	3.7
CG	50	35	26	29.2	24	44.4
GG	79	55.2	51	57.3	28	51.9
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.011$		$\chi^2 = 6.823$		$\chi^2 = 1.333$	
Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)

CC	9	9.2	8	12	1	2.6
CG	49	50	33	55.5	16	42.1
GG	40	40.8	19	31.7	21	55.3
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.21$		$\chi^2 = 1.15$		$\chi^2 = 0.56$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	6	9.5	3	7.9	3	10.7
CG	23	36.5	14	36.8	12	42.9
GG	34	54	21	55.3	13	46.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.512$		$\chi^2 = 0.095$		$\chi^2 = 0.009$	

Носители генотипа CG реже встречаются в популяционной выборке больных с не фатальным ИМ, по сравнению с выборкой лиц без ИБС, ОШ=0.62 (95% ДИ 0.47-0.96, CG vs CC+GG, p=0.009), при разделении по полу у мужчин также, как и в общей группе наблюдается более низкая частота генотипа CG в группе больных ОШ=0.63 (95% ДИ 0.4-0.99, CG vs CC+GG, p=0.05). Для группы больных ИМ поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1 нами было выявлено, что у мужчин в 55 лет генотип CG ассоциирован с развитием ИМ ОШ=1.9 (95% ДИ 1.06-3.43, CG vs CC+GG, p=0.036), носительство же генотипа GG оказывал проективное действие против развития ИМ ОШ=0.39 (95% ДИ 0.21-0.72, GG vs CC+CG, p=0.003). Для участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования при сравнении их с выборкой лиц без ИБС статистически достоверных различий по частотам генотипов rs619203 получено не было.

При оценке тяжести течения ИМ было установлено, что генотип CG ассоциирован с большей тяжестью заболевания в группе мужчин ОШ=1.85 (95% ДИ 1.14-3.02, CG vs CC+GG, p=0.015), для генотипа GG, была показана обратная

ассоциация ОШ=0.59 (95% ДИ 0.37-0.94, GG vs CC+CG, p=0.033). При делении по возрасту эффект сохранялся только для старшей возрастной группы мужчин ОШ=2.23 (95% ДИ 1.22-4.09, CG vs CC+GG, p=0.011) и ОШ=0.51 (95% ДИ 0.29-0.92, GG vs CC+CG, p=0.028), соответственно.

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Ранее в зарубежных исследованиях, было показано, что генотип CC предрасполагает к развитию ИМ ОШ = 2.50, (95% ДИ 1.12–5.57, P = 0.03) [148], в наших выборках частота генотип CC повышена не была. В тоже время, в более раннем исследовании протективная роль гетерозиготного генотипа rs619203 гена ROS1 была близка к подтверждению ОШ = 0.83 p= 0.09 [123]. Для результатов, полученных в группе клинического ИМ полученные взаимосвязи могут объясняться размером выборки (60 человек).

Таким образом, полученные нами данные не противоречат данным, полученным ранее.

Полиморфизм rs17465637 гена MIA3 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена MIA3 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях. Частоты аллелей (таблицы 6-9) не отличаются от других европеоидных популяциях (28% в контроле для аллеля А и 24,6%-37,5% для этого же аллеля западно-европейской популяции по данным сайта www.ncbi.nlm.nih.gov [62]).

Таблица 6. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена MIA3 в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	30	7.4	17	6.4	13	9.1

АС	167	41	109	42.3	58	40.6
СС	210	51.6	138	52.3	72	50.3
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.166$		$\chi^2 = 0.543$		$\chi^2 = 0.221$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
АА	20	10.2	12	9.5	8	11.3
АС	80	40.6	54	42.9	26	36.6
СС	97	49.2	60	47.6	37	52.1
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.337$		$\chi^2 = 0.001$		$\chi^2 = 1.038$	

Таблица 7. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена MIA3 в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
АА	13	8.2	9	8.0	4	8.5
АС	63	39.6	49	43.8	14	29.8
СС	83	52.2	54	48.2	29	61.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.05$		$\chi^2 = 0.21$		$\chi^2 = 1.35$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	8	8.8	3	5.5	5	13.9
AC	35	38.5	22	40	13	36.1
CC	48	52.7	30	54.5	18	50
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.197$		$\chi^2 = 0.16$		$\chi^2 = 1.034$	

Таблица 8. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена МІА3 в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	8	7.3	3	4.1	5	13.9
AC	45	41.3	30	41.1	15	41.7
CC	56	51.4	40	54.8	16	44.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.064$		$\chi^2 = 0.821$		$\chi^2 = 0.235$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	4	7.3	2	5.3	2	11.8
AC	23	41.8	16	42.1	7	41.2
CC	28	50.9	20	52.6	8	47.1
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.06$		$\chi^2 = 0.279$		$\chi^2 = 0.0597$	

Таблица 9. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена МІА3 у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования до 55 лет включительно.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	5	9.1	4	8.5	1	7.7
AC	26	47.3	25	45.1	1	30.8
CC	24	43.6	19	46.3	5	61.5
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.3$		$\chi^2 = 0.23$		$\chi^2 = 1.14$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	5	17.9	2	11.1	3	30
AC	12	42.9	9	50	3	30
CC	11	39.3	7	38.9	4	40
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.289$		$\chi^2 = 0.126$		$\chi^2 = 1.552$	

Таблица 10. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена MIA3 в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	22	7.2	14	7.3	8	7.5
AC	122	40.9	79	41.4	43	40.2
CC	154	51.7	98	51.3	56	52.3
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.104$		$\chi^2 = 0.125$		$\chi^2 = 0.004$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	16	11.3	10	11.4	6	11.1
AC	57	40.1	38	43.2	19	35.2
CC	69	48.6	40	45.5	29	53.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.642$		$\chi^2 = 0.046$		$\chi^2 = 1.06$	

Таблица 11. Частоты генотипов полиморфизма rs17465637 гена MIA3 у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы

№1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования старше 55 лет.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	8	7.8	5	7.9	3	7.7
AC	37	36.3	24	38.1	13	33.3
CC	57	55.9	34	54	23	59
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.33$		$\chi^2 = 0.07$		$\chi^2 = 0.36$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	3	4.8	1	2.7	2	7.7
AC	23	36.5	13	35.1	10	38.5
CC	37	58.7	23	62.2	14	53.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.058$		$\chi^2 = 0.28$		$\chi^2 = 0.013$	

В ходе анализа всех выборок не было выявлено каких-либо статистически достоверных взаимосвязей между инфарктом миокарда и rs17465637 гена MIA. Исследования тяжести течения заболевания также не выявило никаких взаимосвязей. В ходе исследования связи ОНП с факторами риска и антропометрическими показателями было получено, что rs17465637 гена MIA3 ассоциирован с уровнем глюкозы в плазме крови $p=0.0034$.

Относительно ранее проведенных исследований: результаты достаточно сильно разнятся, наши результаты подтверждают несколько исследований [22, 109], в тоже время в ряде других работ были получены данные о том, что аллель А является протективным [133], а аллель С – предрасполагающим к развитию заболевания [78].

Полиморфизм rs4804611 гена ZNF627 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях. Частоты аллелей (таблицы 12-17) не отличаются от других европеоидных популяций (74,8 % в контроле для аллеля А и 74.8% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта www.ncbi.nlm.nih.gov [65]).

Таблица 12. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	226	54.1	148	55.2	78	52
AG	173	41.4	108	40.3	65	43.3
GG	19	4.5	12	4.5	7	4.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 3.8$		$\chi^2 = 1.96$		$\chi^2 = 2.05$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	107	54	72	56.7	35	49.3
AG	81	40.9	51	40.2	30	42.3
GG	10	5.1	4	3.1	6	8.5
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.165$		$\chi^2 = 2.015$		$\chi^2 = 0.014$	

Таблица 13. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	95	59.7	72	64.3	23	48.9
AG	58	36.5	37	33	21	44.7
GG	6	3.8	3	2.7	3	6.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.62$		$\chi^2 = 0.47$		$\chi^2 = 0.39$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	55	58.5	36	64.3	19	50
AG	37	39.4	19	33.9	18	47.4
GG	2	2.1	1	1.8	1	2.6
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 2.233$		$\chi^2 = 0.722$		$\chi^2 = 1.863$	

Таблица 14. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	69	63.3	47	64.4	12	46.2
AG	37	33.9	23	31.5	14	53.8
GG	3	2.8	3	4.1	0	0
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.563$		$\chi^2 = 0.008$		$\chi^2 = 3.529$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	34	61.8	25	65.8	9	52.9
AG	19	34.5	13	34.2	6	35.3
GG	2	3.6	0	0	2	11.8
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.109$		$\chi^2 = 1.618$		$\chi^2 = 0.383$	

Таблица 15. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 у больных ИМ, поступивши в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1 и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования до 55 лет включительно.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	29	52.7	25	52.1	4	57.1
AG	23	41.8	20	42.9	3	42.9
GG	3	5.5	3	6.2	0	0

Соответствие XB	$\chi^2 = 0.33$		$\chi^2 = 0.14$		$\chi^2 = 0.52$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	18	64.3	10	55.6	8	80
AG	10	35.7	8	44.4	2	20
GG	0	0	0	0	0	0
Соответствие XB	$\chi^2 = 1.323$		$\chi^2 = 1.469$		$\chi^2 = 1.469$	

Таблица 16. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	157	50.8	101	51.8	56	49.1
AG	136	44	85	43.6	51	44.7
GG	16	5.2	9	4.6	7	6.1
Соответствие XB	$\chi^2 = 3.801$		$\chi^2 = 2.874$		$\chi^2 = 1.084$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	73	51	47	52.8	26	48.1
AG	62	43.4	38	42.7	24	44.4
GG	8	5.6	4	4.5	4	7.4

Соответствие XB	$\chi^2 = 1.235$	$\chi^2 = 1.156$	$\chi^2 = 0.234$
--------------------	------------------	------------------	------------------

Таблица 17. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 после 55 лет у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1 и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	64	62.7	46	73	18	46.2
AG	35	34.3	17	27	18	46.2
GG	3	2.9	0	0	3	7.7
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.48$		$\chi^2 = 0.1.53$		$\chi^2 = 0.27$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	38	57.6	26	68.4	12	42.9
AG	26	39.4	11	28.9	15	53.6
GG	2	3	1	2.6	1	3.6
Соответствие XB	$\chi^2 = 1.2$		$\chi^2 = 0.016$		$\chi^2 = 2$	

При проверке ассоциаций данного ОНП с предрасположенностью к инфаркту миокарда в общей группе не было выявлено никаких статистически

значимых различий, в то же время при делении по полу было выявлено, что генотип AA ассоциирован с предрасположенностью к ИМ в выборке больных с ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1. При разделении по возрасту в общей группе старше 55 лет было показано что генотип AA ассоциирован с предрасположенностью к развитию ИМ AA ОШ=1.63 (95% ДИ 1.03-2.58 AA vs AG+GG p=0.04). При делении данной группы по полу, у мужчин также были выявлены ассоциации с развитием ИМ: генотип AA ОШ=2.52 (95% ДИ 1.35-4.7 AA vs AG+GG p=0.003), для генотипа AG ОШ=0.47 (95% ДИ 0.26-0.89 AG vs AA+GG p=0.026). При рассмотрении связи rs4804611 гена ZNF627 и тяжести ИМ статистически достоверные данные были получены только в группе мужчин старше 55 лет: AA ОШ=2.22 (95% ДИ 1.2-4.04; AA vs GG+AG p=0.011 и AG) и AG ОШ=0.52 (95% ДИ 0.28-0.94 p=0.034).

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Полученные нами данные очень интересны в свете того, что на сегодняшний момент ассоциация данного полиморфизма с ИМ подтверждается только в половине случаев [57, 77, 123, 140], исходя из наших данных, возможно предположить объяснение о том, что подтверждение или не подтверждение ассоциации может быть объяснено возрастными особенностями групп сравнения. Так как полученные нами данные показывают, что данный ОНП играет роль в развитии ИМ только в возрастной группе старше 55 лет. К сожалению, в обеих ранних статьях разделения по аллелям авторами не проводилось [123, 140]. В то же время в опубликованном в 2015 году метаанализе была показана проективная роль генотипа GG при сравнении против всех других (GG vs AA+AG: OR = 0.833, 95% CI = 0.704-0.985, P = 0.033), что косвенно подтверждает полученные нами данные [30].

Полиморфизм rs1376251 гена TAS2R50 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs1376251 гена TAS2R50 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях – мужчины старше 55 лет в выборке популяционного инфаркта миокарда, частоты аллелей (таблицы 18-21 близки к соответствующим частотам в других европеоидных популяциях (71,2 % в контроле для аллеля С и от 61.2% до 70% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта www.ncbi.nlm.nih.gov [61]).

Таблица 18. Частоты генотипов полиморфизма rs1376251 гена TAS2R50 в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	214	51.6	129	48.5	85	57
СТ	163	39.3	112	42.1	51	34.2
ТТ	38	9.2	25	9.4	13	8.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.739$		$\chi^2 = 0.009$		$\chi^2 = 1.702$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	99	50.5	67	53.2	32	45.7
СТ	79	40.3	45	35.7	34	48.6
ТТ	18	9.2	14	11.1	4	5.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.152$		$\chi^2 = 2.201$		$\chi^2 = 1.714$	

Таблица 19. Частоты генотипов полиморфизма rs1376251 гена TAS2R50 в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	73	46.2	51	45.9	22	46.2
СТ	66	41.8	49	44.1	17	41.8
ТТ	19	12	11	9.9	8	12
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.46$		$\chi^2 = 0.02$		$\chi^2 = 2$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	55	58.5	36	64.3	19	50
СТ	37	39.4	19	33.9	18	47.6
ТТ	2	2.1	1	1.8	1	2.6
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 2.233$		$\chi^2 = 0.722$		$\chi^2 = 0.722$	

Таблица 20. Частоты генотипов полиморфизма rs1376251 гена TAS2R50 до 55 лет включительно в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС			
Генотипы	Общая группа	Мужчины	Женщины

	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	53	47.7	29	39.2	24	64.9
CT	47	42.3	36	48.6	11	29.7
TT	11	9.9	9	12.2	2	5.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.0151$		$\chi^2 = 0.182$		$\chi^2 = 0.238$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	22	40	15	39.5	7	41.2
CT	29	52,7	20	52.6	9	52.9
TT	4	7,3	3	7.9	1	5.9
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.803$		$\chi^2 = 1.088$		$\chi^2 = 0.746$	

Таблица 21. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 до 55 лет включительно у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРІЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	23	42.6	21	44.7	2	28.6
CT	26	48.1	23	48.9	3	42.9
TT	5	9.3	3	6.4	2	12.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.38$		$\chi^2 = 1.01$		$\chi^2 = 0.14$	

Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	17	60.7	10	55.6	7	70
СТ	11	39.3	8	44.4	3	30
ТТ	0	0	0	0	0	0
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.673$		$\chi^2 = 1.469$		$\chi^2 = 0.311$	

Таблица 22. Частоты генотипов полиморфизма rs1376251 гена TAS2R50 до 55 лет включительно в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	161	53	100	52.1	61	54.5
СТ	116	38.2	76	39.6	40	35.7
ТТ	27	8.9	16	8.3	11	9.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.848$		$\chi^2 = 0.084$		$\chi^2 = 1.305$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
СС	77	54.6	52	59.1	25	47.2
СТ	50	35.5	25	24.8	25	47.2
ТТ	14	9.9	11	12.5	3	5.6

Соответствие ХВ	$\chi^2 = 1.828$	$\chi^2 = 6.621$	$\chi^2 = 1.037$
--------------------	------------------	------------------	------------------

Таблица 23. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 после 55 включительно у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	п	р (%)	п	р (%)	п	р (%)
СС	50	49	30	47.6	20	51.3
СТ	38	37.3	25	39.7	13	33.3
ТТ	14	13.7	8	12.7	6	15.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 2.26$		$\chi^2 = 0.58$		$\chi^2 = 2.15$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	п	р (%)	п	р (%)	п	р (%)
СС	28	42.4	18	47.4	10	35.7
СТ	28	42.4	18	47.4	10	35.7
ТТ	10	15.2	2	5.3	8	28.6
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.458$		$\chi^2 = 0.872$		$\chi^2 = 2.227$	

При проверке ассоциаций rs1376251 с предрасположенностью к и инфаркту миокарда показано, что в выборке участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ

в ходе исследования генотип ТТ является протективным по отношению к развитию ИМ ОШ=0,22 (95 % ДИ 0.05-0.91 ТТ vs СТ+СС p=0.019). При разделении по полу выборки участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования, было получено, что генотип СС является предрасполагающим к развитию ИМ у мужчин ОШ=1,9 (95% ДИ 1.05-3.47 СС vs СТ+ТТ; p=0.05).

При исследовании тяжести течения ИМ статистически достоверные данные были получены только для группы старше 55 лет. Так для мужчин генотип СТ был ассоциирован с тяжёлым течением заболевания ОШ=1,87 (95 % ДИ 1.02-3.43 СТ vs ТТ+СС p=0.049), для женщин же с тяжёлым течением был ассоциирован генотип ТТ ИМ ОШ=4,4 (95 % ДИ 1.19-16.24 ТТ vs СТ+СС p=0.019)

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Относительно сравнения полученных нами данных с ранее проведенными исследования, то, к сожалению, как и в предыдущих случаях сравнения генотипов риска их сравнение невозможно, так как в работах с показанными взаимосвязями рассматривался сам ОНП без подразделение по генотипам [123].

Полиморфизм rs499818 (хр. 6) и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs499818 (хр. 6) находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях кроме популяционной выборки больных с нефатальным ИМ, при разделении ее по полу и возрасту в общей группе, и у мужчин старше 55 лет наблюдаются отклонения от него. Частоты аллелей (таблицы 24-29) не отличаются от соответствующих частот в других европеоидных популяциях (25.1 % в контроле для аллеля С и от 18,5% до 25% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> [66]).

Таблица 24. Частоты генотипов полиморфизма rs499818 (хр. 6) в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	32	7.6	26	9.7	6	4
AG	147	35	95	35.3	52	34.4
GG	241	57.4	148	55	93	61.6
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.035$		$\chi^2 = 3.301$		$\chi^2 = 0.145$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	6	3	4	3.1	2	2.8
AG	82	41.2	53	41.4	29	40.8
GG	111	55.8	71	55.5	40	56.3
Соответствие XB	$\chi^2 = 4.017$		$\chi^2 = 2.532$		$\chi^2 = 1.489$	

Таблица 25. Частоты генотипов полиморфизма rs499818 (хр. 6) в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	8	5.1	3	2.8	5	10.6
AG	52	33.3	36	33	16	34
GG	96	61.5	70	64.2	26	55.3

Соответствие XB	$\chi^2 = 0.08$		$\chi^2 = 0.41$		$\chi^2 = 1.05$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	3	3.3	3	5.6	0	0
CT	31	33.7	20	37	11	28.9
TT	58	63	31	57.4	27	71.1
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.218$		$\chi^2 = 0.009$		$\chi^2 = 1.088$	

Таблица 26. Частоты генотипов полиморфизма rs499818 (хр. 6) до 55 лет включительно в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	12	10.7	10	13.3	2	5.4
AG	40	35.7	29	38.7	11	29.7
GG	60	53.6	36	48	24	64.9
Соответствие XB	$\chi^2 = 1.75$		$\chi^2 = 1.099$		$\chi^2 = 0.238$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	2	3.6	2	5.1	0	0
AG	15	26.8	12	30.8	3	17.6

GG	39	69.6	25	64.1	14	82.4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.136$		$\chi^2 = 0.124$		$\chi^2 = 0.159$	

Таблица 27. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 до 55 лет включительно у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	1	1.9	1	2.2	0	0
AG	18	34.6	16	35.6	2	28.6
GG	33	63.5	28	62.2	5	71.6
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.68$		$\chi^2 = 0.56$		$\chi^2 = 0.19$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	2	7.1	2	11.1	0	0
CT	8	28.6	7	38.9	1	10
TT	18	64.3	9	50	9	90
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.643$		$\chi^2 = 0.125$		$\chi^2 = 0.028$	

Таблица 28. Частоты генотипов полиморфизма rs499818 (хр. 6) после 55 лет в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	20	6.5	16	8.3	4	3.5
AG	107	34.7	66	34	41	36
GG	181	58.8	112	57.7	69	60.5
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.595$		$\chi^2 = 1.899$		$\chi^2 = 0.493$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	4	2.8	2	2.2	2	3.8
AG	67	46.9	41	46.1	26	48.1
GG	72	50.3	46	51.7	26	48.1
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 6.358$		$\chi^2 = 4.283$		$\chi^2 = 2.16$	

Таблица 29. Частоты генотипов полиморфизма rs4804611 гена ZNF627 после 55 лет у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)

AA	7	6.9	2	3.2	5	12.8
AG	33	32.4	20	31.7	13	33.3
GG	62	60.8	41	65.1	21	53.8
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.78$		$\chi^2 = 0.05$		$\chi^2 = 1.54$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	1	1.6	1	2.8	0	0
AG	23	35.9	13	36.1	10	35.7
GG	40	62.5	22	61.1	18	64.3
Соответствие XB	$\chi^2 = 1.314$		$\chi^2 = 0.208$		$\chi^2 = 1.323$	

Для этого ОНП был показан ряд взаимосвязей с инфарктом миокарда. Так для популяционной выборки больных с нефатальным ИМ, отношение шансов для носителей генотипа AA иметь ИМ = 0.38 (95% ДИ 0.155-0.917; $p=0.03$), по сравнению с носителями двух других генотипов. При делении данной группы по возрасту, для группы младше 55 лет включительно было получено, что для носителей генотипа GG ОШ имеет ИМ=1,99 (95% ДИ 1,007-3,924) $p=0,48$, в случае же старшей возрастной группы для носителей генотипа AG ОШ = 1.656 (95% ДИ 1.106-2,479 $p=0.017$).

Также данные взаимосвязи подтверждаются на выборке больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1: были получены следующие результаты: для мужчин носителей генотипа AA ОШ=0.27 (95% ДИ 0.078-0.893 $p=0.02$). При анализе разбиения общей группы по возрасту были получены следующие результаты: AA ОШ=0.093 (95% ДИ 0.012-0.726 $p=0.007$), GG ОШ=2.053(95% ДИ 1.191-3.681 $p=0.02$). При делении по полу

данной группы статистически достоверные результаты были получены только в группе мужчин AA ОШ=0.084 (95% ДИ 0.011-0.677 $p=0.004$), GG ОШ=2,229 (95% ДИ 1.191-4.429 $p=0.014$).

При анализе связи rs499818 (хр. 6) с тяжестью течения ИМ статистически достоверные данные были получены только для старшей возрастной группы: AG ОШ = 0.58 (95% ДИ 0.37-0,92 $p=0.020$)

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Анализ работ, ранее проведенных по данному полиморфному локусу затрудняется тем, что на сегодняшний день в мире есть только одна работа, рассматривающая ассоциация данного ОНП с ИМ, в ней данный ОНП с высокой вероятностью ассоциирован с ИМ [82]. В нашем случае была показана ассоциация всех выборок. Что указывает на необходимость дальнейших исследований в связи с малой изученностью и возможным высоким вкладом в развитии ССЗ.

Полиморфизм rs2549513(16хр) и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16хр) находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях. Частоты аллелей (таблицы 30-35) не отличаются от соответствующих частот в других европеоидных популяциях (83.1% в контроле для аллеля А и от 79.2% до 91.2% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> [63]).

Таблица 30. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16хр) в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)

AA	288	69.2	192	71.9	96	64.4
AC	116	27.9	69	25.8	47	31.5
CC	12	2.9	6	2.2	6	4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.006$		$\chi^2 = 0.005$		$\chi^2 = 0.007$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	140	72.9	94	75.2	46	68.7
AC	49	25.5	29	23.2	20	29.9
CC	3	1.6	2	1.6	1	1.5
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.305$		$\chi^2 = 0.019$		$\chi^2 = 0.515$	

Таблица 31. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16xp) в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	100	62.9	60	60.7	32	68.1
AC	52	32.7	40	35.7	12	25.5
CC	7	4.4	4	3.6	3	6.4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.01$		$\chi^2 = 0.72$		$\chi^2 = 1.45$	

Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	68	72.3	40	71.4	28	73.7
AC	24	25.5	14	25	10	26.3
CC	2	2.1	2	3.6	0	0
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.005$		$\chi^2 = 0.005$		$\chi^2 = 0.872$	

Таблица 32. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16xp) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	79	71.8	53	71.6	26	72.2
AC	28	25.5	19	25.7	9	25
CC	3	2.7	2	2.7	1	2.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.074$		$\chi^2 = 0.035$		$\chi^2 = 0.042$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	43	81.1	30	81.1	13	81.3
AC	9	17	6	16.2	3	18.8
CC	1	1	1	2.7	0	0

Соответствие XB	$\chi^2 = 0.402$	$\chi^2 = 0.936$	$\chi^2 = 0.171$
--------------------	------------------	------------------	------------------

Таблица 33. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16xp) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования до 55 лет включительно.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	31	56.4	25	52.1	6	85.1
AC	23	41.8	22	45.8	1	14.3
CC	1	1.8	1	2.1	0	0
Соответствие XB	$\chi^2 = 2$		$\chi^2 = 2.37$		$\chi^2 = 0.04$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	18	64.3	10	58.8	8	80
AC	10	25.7	8	41.2	2	20
CC	0	0	0	0	0	0
Соответствие XB	$\chi^2 = 1.323$		$\chi^2 = 1.469$		$\chi^2 = 0.123$	

Таблица 34. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16xp) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	N	p (%)
AA	209	68.3	139	72	70	61.9
AC	88	28.8	50	25.9	38	33.7
CC	9	2.9	4	2.1	5	4.4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.005$		$\chi^2 = 0.041$		$\chi^2 = 0.003$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	97	69.8	64	72.7	33	64.7
AC	40	28.8	23	26.1	17	33.3
CC	2	1.4	1	1.1	1	2
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.89$		$\chi^2 = 0.46$		$\chi^2 = 0.505$	

Таблица 35. Частоты генотипов полиморфизма rs2549513(16xp) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования старше 55 лет.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	68	66.7	43	68.3	25	64.1
AC	29	28.4	18	28.6	11	28.2

СС	5	4.9	2	3.2	3	7.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.66$		$\chi^2 = 0.001$		$\chi^2 = 1.16$	
Выборка участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	51	77.3	30	78.9	21	75
AC	13	19.7	6	15.8	7	25
CC	2	3	2	5.3	0	0
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.986$		$\chi^2 = 3.63$		$\chi^2 = 0.571$	

Ассоциации rs2549513 с ИМ нами не обнаружено.

В то же время исследование тяжести течения ИМ показало, что без разбиения по возрасту у мужчин генотип AA rs2549513 ассоциирован с меньшей тяжестью течения ИМ ОШ=0.55 (95% ДИ 0.33-0.92; p=0.029). При анализе в возрастных группах статистически достоверные результаты были получены только в группе младше 55 лет, без разбиения по полу генотип AA rs2549513 ассоциирован с меньшей тяжестью течения ИМ ОШ=0.34 (95% ДИ 0.15-0.76; p=0.008), а генотип AC с большей ИМ ОШ=3.23 (95% ДИ 1.39-7.48; p=0.009). При делении по полу статистически достоверные результаты получены только для мужчин и соотносились с полученными для общей выборки. Так, генотип AA rs2549513 ассоциирован с меньшей тяжестью течения ИМ ОШ=0.26 (95% ДИ 0.1-0.78; p=0.006), а генотип AC с большей ИМ ОШ=4.31 (95% ДИ 1.59-11.7; p=0.003).

В ходе исследования ассоциации данного ОНП с факторами риска и антропометрическими показателями, были выявлены следующие ассоциации: с индексом артерогенности p=0.025 и уровнем глюкозы в плазме крови p=0.007.

В данном случае наши данные не подтверждаются ранее полученными данными, но ассоциации данного ОНП ранее были получены только в одном исследовании [82], кроме того наше исследование показывает ассоциацию этого ОНП с факторами риска ССЗ, и тяжестью течения заболевания, таким образом, можно предположить, что в нашей популяции данный ОНП связан не с возникновением ИМ, а с тяжестью его течения у мужчин в молодом возрасте, для подтверждения данного утверждения необходимы дополнительные исследования.

Полиморфизм rs10757278 Хромосомного региона 9p21 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях. Частоты аллелей (таблицы 36-41) несущественно отличаются от соответствующих частот в других европеоидных популяциях (54.1% в контроле для аллеля А и 50% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> [58]).

Таблица 36. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	111	26.6	71	26.5	40	26.8
AG	229	54.9	151	56.3	78	52.3
GG	77	18.5	46	17.2	31	20.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 3.778$		$\chi^2 = 3.447$		$\chi^2 = 0.385$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	58	29.4	32	25.4	26	36.6
AG	88	44.7	58	46	30	42.3
GG	51	25.9	36	28.6	15	21.1
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.191$		$\chi^2 = 0.775$		$\chi^2 = 1.278$	

Таблица 37. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	29	18.4	25	22.5	4	8.5
AG	76	48.1	49	44.1	27	57.4
GG	53	33.5	37	33.3	16	34.1
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.04$		$\chi^2 = 1.26$		$\chi^2 = 2.47$	
Выборка участников проекта НАРПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	22	23.4	14	25	8	21.1
AG	45	47.9	24	42.9	21	55.3
GG	27	28.7	18	32.1	9	23.7

Соответствие XB	$\chi^2 = 0.149$	$\chi^2 = 1.074$	$\chi^2 = 0.427$
--------------------	------------------	------------------	------------------

Таблица 38. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	35	31.2	24	32	11	29.7
AG	56	50	37	49.3	19	51.4
GG	21	18.8	14	18.7	7	18.9
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.028$		$\chi^2 = 0.002$		$\chi^2 = 0.057$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	18	32.1	10	25.6	8	47.1
AG	22	39.3	17	43.6	5	29.4
GG	16	28.6	12	30.8	4	23.5
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.547$		$\chi^2 = 0.618$		$\chi^2 = 2.42$	

Таблица 39. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования до 55 лет включительно

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	9	16.7	8	17	1	14.2
AG	23	42.9	20	42.6	3	42.9
GG	22	40.7	19	40.4	3	42.9
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.49$		$\chi^2 = 0.47$		$\chi^2 = 0.03$	
Выборка участников проекта НАПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	7	25	4	22.2	3	30
AG	14	50	10	55.6	4	40
GG	7	25	4	22.2	3	30
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0$		$\chi^2 = 0.222$		$\chi^2 = 0.4$	

Таблица 40. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	N	p (%)
AA	76	24.9	47	24.4	29	25.9
AG	173	56.7	114	59.1	59	52.7
GG	56	18.4	32	16.6	24	21.4

Соответствие XB	$\chi^2 = 3.622$		$\chi^2 = 3.74$		$\chi^2 = 0.347$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	40	28.4	22	25.3	18	33.3
AG	66	46.8	41	47.1	25	46.3
GG	35	24.8	24	27.6	11	20.4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.553$		$\chi^2 = 0.282$		$\chi^2 = 0.183$	

Таблица 41. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1 и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования старше 55 лет.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
AA	20	19.6	17	30.5	3	7.7
AG	51	50	28	42.1	23	59
GG	31	30.4	18	27.4	13	33.3
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.01$		$\chi^2 = 0.77$		$\chi^2 = 2.69$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)

AA	15	22.7	10	26.3	5	17.9
AG	31	47	14	36.8	17	60.7
GG	20	30.3	14	36.8	6	21.4
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.201$		$\chi^2 = 2.469$		$\chi^2 = 1.304$	

Для этого ОНП нами был показан ряд взаимосвязей с инфарктом миокарда, так, для популяционной выборки больных с нефатальным ИМ носители генотипа GG в 1.54 раза чаще имеют ИМ, по сравнению с носителями двух других генотипов, ОШ=1.54 (95% ДИ 1.1-2.3; $p=0.04$), для генотипа AG ОШ=0.7 (95% ДИ 0.5-0.9; $p=0.02$), при делении данной группы по полу у мужчин было показано, что носители генотипа GG предрасположены к развитию ИМ ОШ=1.93 (95% ДИ 1.17-3.18; $p=0.01$).

В случае выборки больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, нами были получены следующие данные: генотип GG ассоциирован с ИМ ОШ=2.23 (95% ДИ 1.47-3.37; $p=0.001$), для генотипа AA показано его протективное действие AA ОШ=0.62 (95% ДИ 0.4-0.98; $p=0.04$). При делении по полу, у мужчин получено, что GG ассоциирован с ИМ ОШ=2.41 (95% ДИ 1.45-4.00; $p=0.001$), для генотипа AG показано его протективное действие ОШ=0.61 (95% ДИ 0.39-0.96; $p=0.03$). Для женщин в данной группе также были получены данные об ассоциации с ИМ AA ОШ=0.25 (95% ДИ 0.09-0.75; $p=0.04$).

Для выборки участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования получено, что генотип GG предрасполагает к развитию инфаркта миокарда ОШ=1.78 (95% ДИ 1.07-2.97; $p=0.033$), при делении по полу показано, что GG ассоциирован с ИМ, ОШ=2,29 (95% ДИ 1.2-4.36; $p=0.016$).

При делении по возрасту, популяционная выборка больных с нефатальным ИМ в возрастной группе до 55 лет в группе клинического ИМ GG ОШ=2.69 (95% ДИ 1.43-5.06; $p=0.003$), при делении по полу, в группе мужчин GG ОШ=2.7 (95% ДИ 1.25-5.63; $p=0.008$). В старшей возрастной группе также было получено

большое количество взаимосвязей. Так, в группе популяционного ИМ получено, что для генотипа AG показано протективное действие ОШ=0,66 (95% ДИ 0.45-0.99; $p=0.05$), при делении по полу в группе мужчин показана ассоциация генотипа GG с ИМ GG ОШ=1.92 (95% ДИ 1.05-3.51; $p=0.037$).

В выборке больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, в младшей возрастной группе мы получили следующие данные: GG ОШ=2,98 (95% ДИ 1.45-6.13; $p=0.004$). При делении этой группы по полу у мужчин были получены следующие данные: GG ОШ=2.96 (95% ДИ 1.3-6.73; $p=0.012$). У лиц старше 55 лет в группе клинического ИМ получены следующие данные: GG ОШ=1.94 (95% ДИ 1.16-3.23; $p=0.012$). При делении по полу было получено, что у мужчин, носителей GG ОШ=2.01 (95% ДИ 1.04-3.92; $p=0.045$).

При исследовании выборки участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования в данной возрастной группе также были получены данные о связи rs10757278 с ИМ для генотипа GG ОШ=1.93 (95% ДИ 1.06-3.52; $p=0.042$), при делении данной группы на подгруппы по полу были получены статистически достоверные данные GG ОШ=2.94 (95% ДИ 1.37-6,28; $p=0.007$), AG ОШ=0.4 (95% ДИ 0.2-0.83; $p=0.013$)

При анализе связи ОНП с тяжестью течения заболевания было показано, что генотип AA связан с меньшей тяжестью течения заболевания в общей группе AA ОШ=0.61 (95% ДИ 0.39-0.94; $p=0.027$), при делении по полу, эта ассоциация устанавливается только у женщин AA ОШ=0.29(95% ДИ 0.13-0.62; $p=0.001$), при делении по возрасту статистическая достоверность наблюдается только в старшей возрастной группе у женщин AA ОШ=0.27(95% ДИ 0.11-0.69; $p=0.007$)

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Данные, полученные по данному полиморфному локусу полностью подтверждаются, результатами предыдущих исследований. Так генотип GG был ассоциирован с предрасположенностью к раннему развитию ИБС с ОШ= 2.207(95% CI: 1.069-4.394, $P = 0.028$) [30], при сравнении с генотипа со всеми

другими, а для генотипа GA также, как и было показано нами. Также стоит заметить, что в нашей выборке максимальные отношения шансов были показаны для младшей подгруппы, что также свидетельствует о наибольшем вкладе ОНП именно при раннем начале ИМ. И, хотя, в исследовании Chen и других были получены статистически достоверные о ассоциации rs10757278 и у женщин, но отношение шансов и достоверность в подгруппе мужчин была выше [30], что также коррелирует с нашими данными. Касательно связи с тяжестью заболевания, то она проявляется исключительно у женщин.

Полиморфизм rs1333049 Хромосомного региона 9p21 и его ассоциации с инфарктом миокарда

Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 находятся в равновесии Харди-Вайнберга, во всех случаях частоты аллелей не отличаются от соответствующих частот в других европеоидных популяциях (45.8% в контроле для аллеля С и от 45.6% до 62.5% для этого же аллеля западноевропейской популяции по данным сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> [60]) (таблицы 42-47).

Таблица 42. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 (9 хр.) в выборках лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	75	18	45	16.9	30	19.9
CG	230	55.2	151	56.8	79	52.3
GG	112	26.9	70	26.3	42	27.8
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 3.5$		$\chi^2 = 3.791$		$\chi^2 = 0.424$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	58	29.6	44	35.2	14	19.7
CG	86	43.9	56	44.8	30	42.3
GG	52	26.6	25	20	27	38
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 2.899$		$\chi^2 = 0.857$		$\chi^2 = 1.120$	

Таблица 43. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 (9 хр.) в выборках больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	49	31	34	30.6	15	31.9
CG	81	51.3	52	46.8	29	62.7
GG	28	17.7	25	22.5	3	6.4
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.3$		$\chi^2 = 0.36$		$\chi^2 = 4.82$	
Выборка участников проекта НАРПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	26	28.3	17	31.5	9	23.7
CG	45	48.9	24	44.4	21	55.3
GG	21	21	13	24.1	8	21.1

Соответствие XB	$\chi^2 = 0.033$	$\chi^2 = 0.609$	$\chi^2 = 0.427$
--------------------	------------------	------------------	------------------

Таблица 44. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 (9 хр.) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ до 55 лет включительно.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	18	16.4	11	15.1	7	18.9
CG	59	53.6	40	54.8	19	51.4
GG	33	30	22	30.1	11	29.7
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.952$		$\chi^2 = 1.075$		$\chi^2 = 0.057$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	17	31.5	14	37.8	3	15.7
CG	21	38.9	16	43.2	5	26.3
GG	16	29.9	7	18.9	11	57.8
Соответствие XB	$\chi^2 = 2.66$		$\chi^2 = 0.393$		$\chi^2 = 2.466$	

Таблица 45. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 (9 хр.) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования до 55 лет включительно

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	N	p (%)	N	p (%)	n	p (%)
CC	20	36.4	18	39.5	2	28.6
CG	27	49.1	22	42	5	71.4
GG	8	14.5	8	18.5	0	0
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.05$		$\chi^2 = 0.08$		$\chi^2 = 0.64$	
Выборка участников проекта НАПЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	N	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	6	23.1	3	18.8	3	30
CG	14	53.8	10	62.5	4	40
GG	6	23.1	3	18.8	3	30
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.154$		$\chi^2 = 1$		$\chi^2 = 0.4$	

Таблица 46. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 (9 хр.) в выборке лиц без ИБС и популяционная выборка больных с нефатальным ИМ старше 55 лет.

Выборка лиц без ИБС						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	57	18.6	34	17.6	23	20.2
CG	171	55.7	111	57.5	60	52.6
GG	79	25.7	48	24.9	31	27.2

Соответствие ХВ	$\chi^2 = 3.831$		$\chi^2 = 3.792$		$\chi^2 = 0.381$	
Популяционная выборка больных с нефатальным ИМ						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	41	28.9	30	34.1	11	20.4
CG	65	45.8	40	45.5	25	46.3
GG	36	25.4	18	20.5	18	33.3
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.987$		$\chi^2 = 0.478$		$\chi^2 = 0.183$	

Таблица 47. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 (9 хр.) у больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, и участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования старше 55 лет.

Выборка больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	29	28.7	16	25.8	13	33.3
CG	52	51.5	29	46.8	23	59
GG	20	19.8	17	27.4	3	7.7
Соответствие ХВ	$\chi^2 = 0.15$		$\chi^2 = 0.26$		$\chi^2 = 2.69$	
Выборка участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования						
Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)
CC	20	30.3	14	36.8	6	21.4

CG	31	47	14	36.8	17	54.8
GG	15	22.7	10	26.3	5	17.9
Соответствие XB	$\chi^2 = 0.201$		$\chi^2 = 2.469$		$\chi^2 = 1.304$	

Анализируя связи rs1333049, расположенного на 9-й хромосоме, он также был ассоциирован с ИМ. В популяционной выборке больных с нефатальным ИМ отношение шансов иметь ИМ для носителей генотипа CC повышено почти в 2 раза, ОШ=1.92 (95% ДИ 1.29-2.85; $p=0.002$), носительство генотипа CG является протективным фактором в отношении развития ИМ ОШ=0.63 (95% ДИ 0.45-0.93; $p=0.009$). При делении данной выборки по полу у мужчин нами были выявлены следующие закономерности: для генотипа CC ОШ=2.05 (95% ДИ 1.35-3.12; $p=0.001$), для генотипа GG ОШ=0.59 (95% ДИ 0.37-0.93; $p=0.023$). Для выборки больных ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, нами также были установлены факты ассоциации данного ОНП и ИМ. Так, для генотипа CC ОШ=2.05(95% ДИ 1.35-3.12; $p=0.001$), для генотипа CG ОШ=0.68 (95% ДИ 0.5-0.94; $p=0.02$). При делении данной выборки на подгруппы по полу у мужчин были получены следующие ассоциации: CC ОШ=2.17(95% ДИ 1.3-3.63; $p=0.004$), CG ОШ=0.61 (95% ДИ 0.39-0.96; $p=0.039$). Для женщин также были получены данные об ассоциации этого ОНП с ИМ GG ОШ=0.18 (95% ДИ 0.05-0.6; $p=0.001$).

В выборке участников проекта НАРИЕЕ с развившимся ИМ в ходе исследования также была подтверждена ассоциация ИМ с данным ОНП, CC ОШ=1.8 (95% ДИ 1.07-3.02; $p=0.03$), при разделении выборки по полу было получено, что CC ОШ=2.25 (95% ДИ 1.17-4.36; $p=0.022$).

При делении по возрасту в младшей возрастной группе были получены следующие данные: для популяционной выборки больных с нефатальным ИМ CC ОШ=2.35 (95% ДИ 1.09-5.05; $p=0.041$), при делении по полу у мужчин CC ОШ=3.43 (95% ДИ 1.36-5.64; $p=0.015$). Также ассоциация была подтверждена у больных ИМ, поступившими в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1,

СС ОШ=2.92 (95% ДИ 1.39-6.16; $p=0.006$), GG ОШ=0.4 (95% ДИ 0.17-0.93; $p=0.036$). При делении по полу, для мужчин было получено, что генотип СС ассоциирован с развитием ИМ ОШ=3.38 (95% ДИ 1.42-8.05; $p=0.008$).

В старшей возрастной группе была подтверждена ассоциация во всех выборках, так, в популяционная выборке больных с нефатальным ИМ, СС ОШ=1.78 (95% ДИ 1.12-2.83; $p=0.019$), при делении по полу у мужчин СС ОШ=2.41 (95% ДИ 1.36-4.3; $p=0.003$), в группе больных ИМ, поступившими в блок интенсивной терапии городской клинической больницы №1, было получено что генотип СС ассоциирован с предрасположенностью к ИМ ОШ=1.76 (95% ДИ 1.05-2.97; $p=0.035$), при делении по полу у женщин было получено, что генотип GG является протективным для развития ИМ ОШ=0,22 (95% ДИ 0.064-0.78; $p=0.013$). В выборке участников проекта НАPIEE с развившимся ИМ в ходе исследования также была показана ассоциация с ИМ, так, генотип СС предрасполагал к развитию ИМ в общей выборке ОШ=1.91 (95% ДИ 1.05-3.47; $p=0.043$), так и при делении по полу в группе мужчин, ОШ=2.73 (95% ДИ 1.28-5.81; $p=0.014$).

При анализе связи rs1333049с тяжестью течения ИМ, она была показана для женщин как без разбиения по возрасту GG ОШ=0.24 (95% ДИ 0.11-0.54; $p < 0.001$, так и для женщин в обеих возрастных группах GG ОШ=0.16 (95% ДИ 0.03-0.73; $p=0.019$) для лиц младше 55 и GG ОШ=0.27 (95% ДИ 0.11-0.69; $p=0.007$ для лиц старше 55.

Ассоциаций с факторами риска и эндогенными показателями выявлено не было.

Данные, полученные нами в данном исследовании также подтверждаются ранее полученным зарубежными данными. Так, как и в нашем случае генотип GG был ассоциирован с предрасположенностью к ИМ, так в исследовании Niura было получено следующее отношение шансов для генотипа GG против всех других: ОШ=1.47 (95% ДИ 1.15–1.89, $p=0.006$) [54], и в работе Peng и др. ОШ=1.48 (95% ДИ 1.22–1.79, $p=0.01$) [105]. Также было показано, что максимальное отношение шансов было найдено для младшей возрастной группы, что также коррелирует, с

ранее полученными данным о серьезном влиянии rs1333049 именно при раннем развитии ИБС [37].

Заключение

Таким образом, только два однонуклеотидных полиморфных локуса (rs1333049(хр. 9), rs10757278(хр. 9)) показали ассоциации с развитием ИМ во всех рассмотренных выборках. По отношению к двум ОНП, расположенным на 9 хромосоме данный результат был нами ожидаем. Поскольку уже во время подбора ОНП в данное исследование, все статьи, касавшиеся рассмотрения их на ассоциации с развитием ИМ, показывали их наличие [55, 75, 122, 108], в последствии эти данные стойко подтверждались на независимых данных на различных этнических группах, в том числе у жителей юго-западного Ирана [40], Турции [27], и других. Также уже после публикации основных данных представленных в этой работе, томским коллективом авторов независимо были показаны аналогичные результаты для касательно rs1333049(хр. 9), rs10757278(хр. 9) [44]. Таким образом, полученные нами данные хорошо соотносятся с общемировыми и российскими исследованиями, выполненными для этих локусов.

Также для четырех ОНП ассоциации были показаны хотя бы в одной из рассмотренных выборок (rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs4804611 гена ZNF627, rs1376251 гена TAS2R50). Все три эти ОНП объединяет то, что в мировой литературе для них отсутствует единство по отношению к развитию ИМ, часть статей показываю ассоциацию [123, 140, 143], в части же она не достигается [77, 130], кроме того для rs619203 гена ROS1, rs4804611 гена ZNF627 не было предложено механизмов влияния на развитие ССЗ и объяснения не однозначной ассоциации с ИМ. В противоположность им для rs1376251 гена TAS2R50 было показано что данный ОНП влияет на вкусовые предпочтения в человеческих популяциях, в том числе на уровень употребления алкоголя [35, 115], что является одним из основных факторов риска для развития ССЗ в общем, и ИМ в частности. Таким образом, полученные нами данные хорошо соотносятся с общемировыми и российскими исследованиями, выполненными для этих локусов. Относительно rs499818(хр. 6) в 2016 году для этого полиморфного локуса было показано участие в регуляции экспрессии рядом лежащего гена TVC1D7, играющего центральную

роль в клеточном росте и аутофагии [135]. Что особенно ценно, поскольку дает нам понимание молекулярных процессов, приводящих к ассоциации данного ОНП с развитием ИМ.

Для оставшихся двух ОНП (Для rs17465637 гена MIA3, rs2549513(16xp)), нами не было показано каких-либо ассоциаций с развитием ИМ. Относительно rs17465637 гена MIA3 в литературе нет однозначных данных касательно ассоциаций с ССЗ, в части работ он получил ассоциацию с их развитием [85, 114], в части же такой ассоциации получено не было [49]. Таким образом, наши данные в целом не противоречат общемировой тенденция в исследования данного ОНП. Касательно rs2549513(16xp) на сегодняшний день существует слишком малое количество работ, и сравнение результатов в следствии этого затруднено. Таким образом можно говорить только о том, что в нашей популяции данный ОНП по всей видимости не показывает ассоциацию с развитием ИМ.

ВЫВОДЫ

1. Для маркеров rs1333049 и rs10757278 (хр.9) показаны ассоциации с инфарктом миокарда во всех трех исследуемых группах с ИМ. Различий по полу и возрасту не было выявлено, что позволяет охарактеризовать эти маркеры как универсальные факторы риска ИМ.

2. Для rs619203 гена ROS1, rs4804611 гена ZNF627, rs1376251 гена TAS2R50, и rs499818 (хр. 6) были показаны ассоциации с инфарктом миокарда в части выборок.

3. Не обнаружены ассоциации с ИМ ни в одной из выборок для rs17465637 гена MIA3 и rs2549513 (хр.16).

4. Для всех ОНП, кроме rs17465637 гена MIAF3, были показаны ассоциации с тяжестью течения ИМ.

5. Маркеры rs2549513 (хр.16) и rs17465637 гена MIAF3 ассоциированы с уровнем глюкозы в плазме крови. Маркер rs2549513 (хр.16) ассоциирован с индексом атерогенности.

6. Для всех ОНП, исследованных в работе, не было выявлено ассоциаций со следующими показателями: рост, вес, объем талии и бедер, индекс массы тела, частота сердечных сокращений, среднее систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление, общий холестерин крови, ХС ЛПНП и ЛПВПХС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
- ИМ – инфаркт миокарда
- ОПН – одно нуклеотидные полиморфизм
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- ИБС – ишемические болезни сердца
- АД – артериальное давление
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- FGB – fibrinogen beta chain
- мм рт. ст. – миллиметров ртутного столба
- ACE – angiotensin I converting enzyme
- AGTR1 – angiotensin II receptor type 1
- CCR5 – C-C motif chemokine receptor 5
- CRP – C-reactive protein
- IL-6 – interleukin 6 интерликин 6
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- п.н. – пар нуклеотидов;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- kDa – килодайтон
- ROS1– proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
- TAS2R50 – taste 2-receptor member 50
- ZNF627 – zinc finger protein 627
- MIA 3 – melanoma inhibitory activity family, member 3
- COL7A1 – collagen type VII alpha 1 chain
- PRH1 – Proline Rich Protein HaeIII Subfamily 1
- CDKN2A/B – cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
- CDK4 – Cyclin-dependent kinase 4
- PRR4 – Proline Rich 4
- TRPM5 – Transient receptor potential cation channel subfamily M member 5

ANRIL– antisense non coding RNA in the INK4 locus

OR – odds ratio

TBC1D7 –TBC1 Domain Family Member 7

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Москва, 2000; 118 с.
2. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Гафарова А.В. Тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у населения сибиря. Клиническая медицина 2016 Т. 94. №8. С601-608.
3. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах, зонах России, стран СНГ, Прибалтийских государств. Тер. архив, 1994, 66 [1], С. 54-57.
4. Липовецкий Б.М. Эпидемиология атеросклероза и артериальной гипертензии. – СПб.: Наука, 2004, - 191 с.
5. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология, 1999. 39 [2], 4-9. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. РМЖ, № 8, 2000; С. 318-349.
6. Чудакова Д.А. Исследование ассоциации ряда генов системы гемостаза с ишемической болезнью сердца: Дис. ... канд. биол.наук: 03.00.03 / Д.А. Чудакова. М., 2005. 145 с.
7. Эпидемиология неинфекционных заболеваний /Под ред. Вихерта А. М., Чаклина А. В. АМН СССР. - М.: Медицина, 1990; с. 272.
8. . Bataineh A., Raij L. Angiotensin II , nitric oxide, and end-organdamage in hypertension // Kidney Int Suppl., 1998. Vol. 68. P. 614–619.
9. . Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, at all. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension. 1994 Jul;24[1]:63-9
- 10.. Dielis A.W. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems/ A.W. Dielis, M. S mid, H.M. S pronk et al. // Hypertension. 2005. Vol. 46[6]. P. 1236–1242.
- 11.Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. Biochim Biophys Acta. 2009 Jan;1795[1]:37-52

12. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 1996 28;272[5270]: P. 1955-8.
13. Ambruzova Z., Mrazek F., Raida L. et al. Association of IL-6 gene polymorphism with the outcome of allogeneic haema-topoietic stem cell transplantation in Czech patients // *Intern. J. of Immunogenetics*. 2008. № 35. P. 401—403.
14. Andreassi M. DNA damage, vascular senescence and atherosclerosis. *J Mol Med*. 2008;86[9]:1033–43.
15. Arndt S, Bosserhoff AK. Reduced expression of TANGO in colon and hepatocellular carcinomas. *Oncol Rep*. 2007 Oct;18[4]:885-91.
16. Arndt S, Bosserhoff AK. TANGO is a tumor suppressor of malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2006 Dec 15;119[12]:2812-20.
17. Arndt S, Melle C, Mondal K, Klein G. Interactions of TANGO and leukocyte integrin CD11c/CD18 regulate the migration of human monocytes. *J Leukoc Biol*. 2007 Dec;82[6]:1466-72.
18. Balistreri CR, Candore G, Caruso M, Incalcaterra E, Franceschi C, Caruso C. Role of polymorphisms of CC-chemokine receptor-5 gene in acute myocardial infarction and biological implications for longevity. *Haematologica*. 2008 Apr;93[4]:637-8.
19. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Dec;84[24]:9270-4.
20. Biros E, Cooper M, Palmer LJ, Walker PJ et al. Association of an allele on chromosome 9 and abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2010 Oct;212[2]:539-42.
21. Bracken AP, Kleine-Kohlbrecher D, Dietrich N, et al. The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells. *Genes Dev*. 2007;21[5]:525–30.
22. 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 Jan 1;171[1]:14-23.

23. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet.* 2008;17[6]:806–14.

24. Bucova M, Lietava J, Penz P, Mrazek F, Petrakova J, Bernadic M, Petrek M. Association of MCP-1 -2518 A/G single nucleotide polymorphism with the serum level of CRP in Slovak patients with ischemic heart disease, angina pectoris, and hypertension. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:390951

25. C. Birchmeier, D. Birnbaum, G. Waitches, O. Fasano and M. Wigler, Characterization of an activated human *ros* gene, *Mol. Cell Biol.* 6 [1986], pp. 3109–3116

26. C. Legare and R. Sullivan, Expression and localization of *c-ros* oncogene along the human excurrent duct, *Mol. Hum. Reprod.* 10 [2004], pp. 697–703.

27. Çakmak HA, Bayoğlu B, Durmaz E et al. Evaluation of association between common genetic variants on chromosome 9p21 and coronary artery disease in Turkish population *Anatol J Cardiol.* 2015 Mar;15[3]:196-203.

28. Chebanland AV, Bakris GL, Black HR, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordination Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571

29. Cheng K, Grisendi S, Clohessy JG, Majid S The leukemia-associated cytoplasmic nucleophosmin mutant is an oncogene with paradoxical functions: Arf inactivation and induction of cellular senescence. *Oncogene.* 2007 Nov 22;26[53]:7391-400

30. Cheng X, Shi L, Nie S, et al. The same chromosome 9p21.3 locus is associated with type 2 diabetes and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Diabetes.* 2011 Feb;60[2]:680-4 *Int J Clin Exp Med.* 2015 Apr 15;8[4]:5520-6.

31. Conte C, Ebeling M, Marcuz A, Nef P, Andres-Barquin PJ. Identification and characterization of human taste receptor genes belonging to the TAS2R family. *Cytogenet Genome Res.* 2002;98[1]:45-53.

32. Cunnington MS, Santibanez Koref MF, Mayosi BM, et al.: Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression. *PLoS Genet* 2010

33. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. // *Arteriosclerosis*. – 1988. – V. 8. – P. 1-21
34. Deka R, Koller DL, Lai D, Indugula SR et al. The relationship between smoking and replicated sequence variants on chromosomes 8 and 9 with familial intracranial aneurysm. *Stroke*. 2010 Jun;41[6]:1132-7
35. Dotson CD, Wallace MR, Bartoshuk LM et al. Variation in the gene TAS2R13 is associated with differences in alcohol consumption in patients with head and neck cancer. *Chem Senses*. 2012 Oct;37[8]:737-44.
36. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: New perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2002;8[11]:1249–56.
37. Ellis KL, Pilbrow AP, Frampton CM, Doughty RN et al. A common variant at chromosome 9P21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Jun;3[3]:286-93
38. Fogari R., Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function // *Am. J. Hypertens*. 2006. Vol. 19 [12]. P. 1293–1299.
39. Folkersen L, Kyriakou T, Goel A, et al.: Relationship between CAD risk genotype in the chromosome 9p21 locus and gene expression. identification of eight new ANRIL splice variants. *PLoS One* 2009, 4[11]: e7677
40. Foroughmand AM, Nikkhah E, Galehdari H. et al. Association Study between Coronary Artery Disease and rs1333049 and rs10757274 Polymorphisms at 9p21 Locus in South-West Iran. *Cell J*. 2015 Spring;17[1]:89-98.
41. Fujisawa T, Ikegami H, Shen GQ, Yamato E, Takekawa K, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Rakugi H, Higaki J. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. *Diabetes Care*. 1995 Jul;18[7]:983-5.
42. Fuster JJ, Fernandez P, Gonzalez-Navarro H, et al. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovasc Res*. 2010;86[2]:254–64.

43. Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: all for one or one for all. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7[9]:667–77.
44. Goncharova IA, Makeeva OA, Golubenko MV et al. Genes for Fibrogenesis in the Determination of Susceptibility to Myocardial Infarction *Mol Biol [Mosk]*. 2016 Jan-Feb;50[1]:94-105
45. Gonzalez P, Alvarez R, Batalla A, Reguero JR, Alvarez V, Astudillo A, Cubero GI, Cortina A, Coto E. Genetic variation at the chemokine receptors CCR5/CCR2 in myocardial infarction. *Genes Immun.* 2001;2[4]: P.191-5.
46. Gori F, Specchia C, Pietri S, et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC Med Genet.* 2010 Apr 19;11:60.
47. Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGFbeta-induced cell cycle arrest. *Nature.* 1994;371[6494]:257–61.
48. Harrison SC, Cooper JA, Li K, Talmud PJ, et al. Association of a sequence variant in DAB2IP with coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2011 Mar 28.
49. Haver VG, Verweij N, Kjekshus J et al. The impact of coronary artery disease risk loci on ischemic heart failure severity and prognosis: association analysis in the Controlled ROSuvastatin multiNAtional trial in heart failure [CORONA]. *BMC Med Genet.* 2014 Dec 21;15:140.
50. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet.* 2008 Feb;40[2]:217-24.
51. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S. et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science.* 2007 Jun 8;316[5830]:1491-3.
52. Helgeland Ø, Hertel JK, Molven A et al. The Chromosome 9p21 CVD- and T2D-Associated Regions in a Norwegian Population [The HUNT2 Survey]. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:164652.

53.Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, Hohda S et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. *J Hum Genet.* 2008;53[4]:357-9

54.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 Aug;72[8]:1213-7.

55.Holdt LM, Beutner F, Scholz M, et al.: ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30[3]: 620–627.

56.Holdt LM, Sass K, Gäbel G, et al.: Expression of Chr9p21 genes CDKN2B [p15INK4b], CDKN2A [p16INK4a, p14ARF] and MTAP in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2010, In Press.

57.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 Nov;154[5]:969-75.

58.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10757278

59.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10811661

60.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1333049

61.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1376251

62.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17465637

63.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2549513

64.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=28711149

65.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4804611

66.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=499818

67.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=619203

68.Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26–year follow–up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1986;, 968–977

69. Iolascon A, Faienza MF, Coppola B, Rosolen A et al. Analysis of cyclin-dependent kinase inhibitor genes [CDKN2A, CDKN2B, and CDKN2C] in childhood rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996 Apr;15[4]:217-22.
70. Jamieson RV, Perveen R, Kerr B, Carette M, et al. Domain disruption and mutation of the bZIP transcription factor, MAF, associated with cataract, ocular anterior segment dysgenesis and coloboma. *Hum Mol Genet*. 2002 Jan 1;11[1]:33-42.
71. Jastrzebska M, Goracy I, Naruszewicz M. Relationships between Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and their gene polymorphisms in smokers with essential hypertension. *Thromb. Res*. 2003; 110: 339-344
72. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/ Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24[8]:1391-6.
73. Karaali ZE, Sozen S, Yurdum M, Cacina C, Toptas B, Gok O, Agachan B. Effect of genetic variants of chemokine receptors on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2010 Oct;37[7]:3615-9. Epub 2010 Feb 25.
74. Karvanen J, Silander K, Kee F, Tiret L et al. The impact of newly identified loci on coronary heart disease, stroke and total mortality in the MORGAM prospective cohorts. *Genet Epidemiol*. 2009 Apr;33[3]:237-46.
75. Kataoka K, Yoshitomo-Nakagawa K, Shioda S, Nishizawa M. A set of Hox proteins interact with the Maf oncoprotein to inhibit its DNA binding, transactivation, and transforming activities. *J Biol Chem*. 2001 Jan 5;276[1]:819-26.
76. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell*. 2006;127[2]:265-75.
77. 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
78. Koch W, Schatke A, Wolferstetter H, Mueller JC, et al. Extended evidence for association between the melanoma inhibitory activity 3 gene and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2011 Apr 4;105[4]:670-5.

- 79.Koch W, Türk S, Erl A, Hoppmann P et al. The chromosome 9p21 region and myocardial infarction in a European population. *Atherosclerosis*. 2011 Mar 24
- 80.Lambert J-C., Brousseau T., Defoss V., et al. Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations – the ECTIM Study. // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – V. 9. – N1. – P. 57-61.
- 81.Larinova O, Stewart AFR, Roberts R, et al.: Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009, 29[10]: 1671–1677.
- 82.Larson I.A., Ordovas J.M., DeLuca C., Barnard J.R., Feussner G., Schaefer E.J. Association of apolipoprotein E genotype with plasma apo E levels. // *Atherosclerosis*. – 2000. – V. 148[2]. – P. 327-335.
- 83.Larson MG, Atwood LD, Benjamin EJ, et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes. *BMC Med Genet*. 2007 Sep 19;8 Suppl 1:S5.
- 84.Lee RT, LibbyP. The unstable atheroma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997;17: 1859-1867
- 85.Li X, Huang Y, Yin D et al. Meta-analysis identifies robust association between SNP rs17465637 in MIA3 on chromosome 1q41 and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013 Nov;231[1]:136-40
- 86.Liu Y, Sanoff HK, Cho H, et al.: INK4/ARF Transcript expression is associated with chromosome 9p21 variants linked to atherosclerosis. *PLoS One* 2009, 4[4]: e5027.
- 87.Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M et.al. Additive effect of multiple genetic variants on the risk of coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Aug;63[8]:925-33.
- 88.Maitra A, Dash D, John S, Sannappa PR et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians. *J Genet*. 2009 Apr;88[1]:113-8.
- 89.Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101[8]:2584-9.

90.Martínez-Calatrava MJ, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M. Common haplotypes of the C-reactive protein gene and circulating leptin levels influence the interindividual variability in serum C-reactive protein levels. The Segovia study *Thromb Haemost*. 2007 Nov;98[5]:1088-95.

91.Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*. 2006;15[suppl_1]:R17-29

92.McKnight AJ, Maxwell AP, Fogarty DG, Sadlier D et.al. Genetic analysis of coronary artery disease single-nucleotide polymorphisms in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24[8]:2473-6

93.Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*. 2009;10[3]:155-9.

94.Michael S. Cunnington, Bernard Keavney. Genetic Mechanisms Mediating Atherosclerosis Susceptibility at the Chromosome 9p21 Locus. *Curr Atheroscler Rep* [2011] 13:193-201

95.Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. *Circ Res*. 2007;100[1]:15-26.

96.MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World,s largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe [with 64 other contributors for the WHO MONICA Project] - WHO, Geneva, 2003.-237 p.

97.Morris BJ, Zee RY, Ying LH, Griffiths LR. Independent, marked associations of alleles of the insulin receptor and dipeptidyl carboxypeptidase-I genes with essential hypertension. *Clin Sci [Lond]*. 1993 Aug;85[2]:189-95.

98.Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S, Voight BF, Purcell S et.al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009 Mar;41[3]:334-41.

99.Nakai K, Syoh T, Hiramori K. [Angiotensin-I converting enzyme]. *Nippon Rinsho*. 1995 May;53[5]:1232-6.

100. Newman P.J., Derbes R. S., Aster R. H. The human platelet alloantigens, PlA1 and PlA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. // *J. Clin. Invest.* – 1989.- May. – V. 83 [5]. - P. 1778–1781
101. Oguri M, Kato K, Hibino T, Yokoi K et al. Genetic risk for restenosis after coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194[2]:e172-8
102. Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, Otsuki T et.al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs. *Nat Genet*. 2004 Jan;36[1]:40-5
103. Ozaki K, Tanaka T. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction. *Methods Mol Med*. 2006;128:173-80
104. Pasmant E, Laurendeau I, Heron D, et al. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding rna whose expression coclusters with ARF. *Cancer Res*. 2007;67[8]:3963–9.
105. Peng WH, Lu L, Zhang Q, Zhang RY et al. Chromosome 9p21 polymorphism is associated with myocardial infarction but not with clinical outcome in Han Chinese. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47[8]:917-22
106. Penz P, Bucova M, Lietava J, Blazicek P, Paulovicova E, Mrazek F, Bernadic M, Buckingham TA, Petrek M. MCP-1 -2518 A/G gene polymorphism is associated with blood pressure in ischemic heart disease asymptomatic subjects *Bratisl Lek Listy*.2010;111[8]:420-5.
107. Plant SR, Samsa GP, Shah SH, Goldstein LB. Exploration of a hypothesized independent association of a common 9p21.3 gene variant and ischemic stroke in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31[2]:117-22.
108. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990 Oct;86[4]:1343-6.

109. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010 Oct 23;376[9750]:1393-400.
110. Roder C, Peters V, Kasuya H, Nishizawa T. et.al. Common genetic polymorphisms in moyamoya and atherosclerotic disease in Europeans. *Childs Nerv Syst*. 2011 Feb;27[2]:245-52.
111. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126
112. Saito K, Chen M, Bard F, Chen S et al. TANGO1 facilitates cargo loading at endoplasmic reticulum exit sites. *Cell*. 2009 Mar 6;136[5]:891-902
113. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357[5]:443-53
114. Samani, N.J., Erdmann, J., Hall, A.S., et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. //N. Engl. J. Med., 2007, 2357, 443–453.
115. Schembre SM, Cheng I, Wilkens LR et al. Variations in bitter-taste receptor genes, dietary intake, and colorectal adenoma risk. *Nutr Cancer*. 2013;65[7]:982-90
116. Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S at all. Beta-fibrinogen gene polymorphism [C148-->T] is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Mar;18[3]:487-92.
117. 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 Apr 1;117[13]:1675-84.
118. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature*. 1993 Dec 16;366[6456]:704-7.
119. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2002;44:357-368

120. Shen GQ, Li L, Rao S, et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Feb;28[2]:360-5.
121. Shen GQ, Rao S, Martinelli N, Li L, Olivieri O et.al. Association between four SNPs on chromosome 9p21 and myocardial infarction is replicated in an Italian population. *J Hum Genet.* 2008;53[2]:144-50.
122. Sherr CJ, Roberts JM. Inhibitors of mammalian G1 cyclin-dependent kinases. *Genes Dev.* 1995 May 15;9[10]:1149-63.
123. Shiffman D, Ellis SG, Rowland CM, Malloy M et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am J Hum Genet.* 2005 Oct;77[4]:596-605. Epub 2005 Aug 26.
124. Silander K, Tang H, Myles S, Jakkula E et al. Worldwide patterns of haplotype diversity at 9p21.3, a locus associated with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Genome Med.* 2009 May 12;1[5]:51.
125. Sonnenberg-Riethmacher E, Walter B, Riethmacher D, Gödecke S, Birchmeier C, The c-ros tyrosine kinase receptor controls regionalization and differentiation of epithelial cells in the epididymis. *Genes Dev.* 1996 May 15;10[10]:1184-93.
126. Sperr W.R., Huber K., Roden M., Janisiw M., Lang T., Graf S., Maurer G., Mayr W.R., Panzer S. Inherited Platelet Glycoprotein Polymorphisms and a Risk for Coronary Heart Disease in Young Central Europeans. // *Thrombosis Research.* – 1998. – V. 90. - P. 117-123.
127. Sun XY, Yu L, Wu GJ, Fan YX, Zheng QP et al. Isolation of novel expression sequences of C2H2 type zinc finger protein gene from human brain tissue according to the conservation of zinc finger motif. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao.* 1998 Dec;31[4]:377-8.
128. Talmud PJ, Cooper JA, Palmen J, Lovering R, Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men *Clin Chem.* 2008 Mar;54[3]:467-74

129. Theodoraki EV, Nikopoulou 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]:1471-3.
130. Tsetsos F, Padmanabhuni SS, Alexander J Meta-Analysis of Tourette Syndrome and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Provides Support for a Shared Genetic Basis. Front Neurosci. 2016 Jul 22;10:340.
131. van der Net JB, Oosterveer DM, Versmissen J, Defesche JC et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. Eur Heart J. 2008 Sep;29[18]:2195-201. Epub 2008 Jul 3.
132. Van der Net JB, Oosterveer DM, Versmissen J, et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. Eur Heart J. 2008 Sep;29[18]:2195-201.
133. Wang AZ, Li L, Zhang B, Shen GQ, Wang QK. Association of SNP rs17465637 on Chromosome 1q41 and rs599839 on 1p13.3 with Myocardial Infarction in an American Caucasian Population Ann Hum Genet. 2011 Apr 4. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00646.x.
134. Wang B, Meng D, Wang J, Liu S et al. Genetic association of polymorphism rs1333049 with gout. Rheumatology [Oxford]. 2011 May 9.
135. Wilson P.W., Schaefer E.J., Larson M.G., Ordovas J.M. Apolipoprotein E Alleles and Risk of Coronary Disease: A Meta-analysis. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1996. – V. 16[10]. – P. 1250 – 1255
136. Wu JK, Chikaraishi DM. Differential expression of ros oncogene in primary human astrocytomas and astrocytoma cell lines. Cancer Res. 1990 May 15;50[10]:3032-5.
137. Wu N, Zhang X, Jia P, et al. The SNP rs4804611 in ZNF627 gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Apr 15;8[4]:5520-6

138. Xhignesse M., Lussier-Cacan S., Sing C.F., Kessling A.M., Davignon J. Influences of common variants of apolipoprotein E on measures of lipid metabolism in a sample selected for health. // *Arterioscler. Thromb.* – 1991. – V. 11. – P. 1100-1110.
139. Xiong Q, Chan JL, Zong CS, Wang LH, Two chimeric receptors of epidermal growth factor receptor and c-Ros that differ in their transmembrane domains have opposite effects on cell growth. *Mol Cell Biol.* 1996 Apr;16[4]:1509-18
140. 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 Apr;45[4]:216-21
141. Yamada Y, Kato K, Oguri M, Yoshida T et al, Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Int J Mol Med.* 2008 Jun;21[6]:801-8.
142. Yamada Y, Kato K, Yoshida T, Yokoi K et al. Association of polymorphisms of ABCA1 and ROS1 with hypertension in Japanese individuals. *Int J Mol Med.* 2008 Jan;21[1]:83-9.
143. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke.* 2008 Aug;39[8]:2211-8.
144. Ye S, Willeit J, Kronenberg F, Xu Q, Kiechl S. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 29;52[5]:378-84.
145. Yoshimura S, Egerer J, Fuchs E, Haas AK, et al. Functional dissection of Rab GTPases involved in primary cilium formation. *J Cell Biol.* 2007 Jul 30;178[3]:363-9
146. Yu JT, Yu Y, Zhang W, Wu ZC et al. Single nucleotide polymorphism rs1333049 on chromosome 9p21.3 is associated with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Clin Chim Acta.* 2010 Sep 6;411[17-18]:1204-7
147. Zaverio M. Ruggeri, Judith A. Dent, and Enrique Saldívar Contribution of Distinct Adhesive Interactions to Platelet Aggregation in Flowing Blood. *Blood*, Vol. 94 No. 1, 1999: P. 172-178.

148. Zee RY, Michaud SE, Hegener HH, Diehl KA, Ridker PM. A prospective replication study of five gene variants previously associated with risk of myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4[9]:2093-5.
149. Zhou L, Zhang X, He M, Cheng L et al. Associations between single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21 and risk of coronary heart disease in Chinese Han population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Nov;28[11]:2085-9.