ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-2-5-11

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДАП.С. Орлов^{1, 2}, Н.Г. Ложкина³, В.Н. Максимов^{1, 2}, С.К. Малютина¹,
В.В. Гафаров¹, М.И. Воевода^{1, 2}¹ НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10³ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52

Цель данной работы – оценка ассоциации семи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) (rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) с тяжестью течения инфаркта миокарда (ИМ). **Материал и методы.** В качестве объектов исследования взяты три выборки: популяционная выборка больных с нефатальным ИМ (200 человек: мужчины – 129, женщины – 71), выборка участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования (94 человека: мужчины – 56, женщины – 38) и выборка больных с ИМ, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы (БИТ ГКБ) № 1 г. Новосибирска (159 человек: мужчины – 112, женщины – 47). В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*. Для оценки ассоциации ОНП и тяжести заболевания проводилось сравнение популяционной выборки больных с нефатальным ИМ и совместной группы, в которую были включены участники проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, и больные ИМ, поступившие в БИТ ГКБ № 1. **Результаты.** Для двух ОНП получены статистически достоверные различия частот генотипов: rs10757278 AA и AG + GG (отношение шансов (ОШ) 0,61, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,39–0,94, $p = 0,027$), а также rs619203 гена *ROS1* в группе мужчин – носителей генотипа GG и CG + CC (ОШ = 0,59, 95 % ДИ 0,37–0,94, $p = 0,033$). **Выводы.** В популяции жителей г. Новосибирска изучены ассоциации семи ОНП, которые, по данным международных исследований, связаны с риском развития, неблагоприятным прогнозом и тяжестью течения ИМ. Выявлены два ОНП (rs10757278 и rs619203), которые ассоциированы с тяжестью течения ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ОНП, тяжесть течения.

Орлов Павел Сергеевич – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Ложкина Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Гафаров Валерий Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: valery.gafarov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, академик РАН, рук. научного направления фундаментальных и клинических исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, зав. отделом молекулярной генетики человека ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

© Орлов П.С., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Малютина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения всего мира [1]. По сравнению с развитыми странами в РФ смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,2–2,6 раза выше [2]. ИМ — мультифакториальное заболевание с весомым вкладом генетического компонента для развития, тяжести течения и преждевременного начала заболевания [3]. Крупномасштабные полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) и метаанализы с последующей репликацией в России показали ряд однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые ассоциированы с факторами риска и/или напрямую с развитием ИМ (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) [4]. Для сцепленного с ОНП rs10757278 (хромосома 9) полиморфного локуса rs1333049 обнаружены ассоциации с тяжестью течения ИМ [5], для rs4804611 и rs2549513 выявлен вклад в отдаленные исходы острого коронарного синдрома, что также косвенно может свидетельствовать о их роли в тяжести течения ИМ [6]. Показано участие генов *ROS1* и *MIA3* в клеточной пролиферации, росте и ангиогенезе [7, 8], изменения их работы, вызванные rs619203 и rs17465637, теоретически могут играть роль в восстановлении сердца после произошедшего ИМ. ОНП rs10757278 ассоциирован с повышенным риском ИБС вообще и ее рецидивом, повышенной кальцификации сосудов, а также влияет на клеточную миграцию и выживание [9], что дает основания для оценки его вовлеченности в тяжесть течения ИМ. Белок TAS2R50, один из рецепторов горького вкуса, активирует белок не-селективного ионного канала TRPM5 [10], ОНП которого ранее были ассоциированы с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Целью данной работы является оценка ассоциации семи ОНП (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) с тяжестью течения ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования взяты три выборки общим объемом 453 человека. Две из них, популяционная выборка больных с нефатальным ИМ (200 человек: мужчины — 129, женщины — 7, возраст $58,7 \pm 4,1$ года) и выборка участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования (94 чело-

века: мужчины — 56, женщины — 38, возраст $59,2 \pm 6,8$ года), были сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9397 человек), собранной НИИ терапии и профилактической медицины в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). При формировании группы больных использовались эпидемиологические критерии ИМ (регистр ИМ, программа ВОЗ MONICA) на основе кодирования изменений ЭКГ 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. Третья выборка — пациенты с ИМ, поступившие в БИТ ГКБ № 1 (159 человек: мужчины — 112, женщины — 47, возраст $57,3 \pm 5,2$ года). Диагноз ИМ устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской коллегией кардиологов (2017 г.): а) устойчивая ангинозная боль; б) доказанное повреждение миокарда, т.е. динамика уровня специфических ферментов и белков крови (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, тропонин I, тропонин T); в) типичные изменения ЭКГ в 12 отведениях (подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, высокий зубец T, наличие патологического зубца Q, наличие комплекса QR).

Таким образом, основным отличием популяционной выборки больных с нефатальным ИМ от двух других групп является отсутствие тяжелых случаев течения ИМ, характеризующихся смертью или тяжелой инвалидизацией. Так, в группе больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1, за больничный период и при наблюдении в течение года было зарегистрировано 23 случая смерти от сердечно-сосудистых причин, 73 случая госпитализации вследствие рецидивирующей и тяжелой рецидивирующей ишемии, 8 инсультов. Подобные исчерпывающие данные не доступны для выборки участников проекта HAPIEE с ИМ, развившимся в ходе исследования, но есть основания полагать, что относительные показатели смертности от сердечно-сосудистых причин и количество госпитализаций по кардиоваскулярным причинам аналогичны полученным в выборке больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНП тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке,

в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT, с использованием реакционной смеси производства фирмы «Синтол» (г. Москва). Данные выводились в программе SDS 2.3 (Applied Biosystems). В исследование взяты следующие ОНП: rs499818 (хромосома 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 (хромосома 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*.

Для оценки ассоциации ОНП и тяжести заболевания проводилось сравнение популяционной выборки больных с нефатальным ИМ (200 человек) с совместной группой из выборок участников проекта НАРИЕЕ с ИМ, развившимся в ходе исследования, и больных ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1 (суммарно 253 человека).

Межгрупповое сравнение частот генотипов каждого из изученных полиморфизмов выполняли с использованием точного критерия Фишера. Относительный риск ИМ по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двустороннего

критерия Фишера и критерия χ^2 по Пирсону. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1, 2 и 3 приведены частоты генотипов выбранных ОНП для общей выборки, мужчин и женщин соответственно. Для двух ОНП установлена связь с тяжестью течения ИМ (rs10757278 (хромосома 9), rs619203 гена *ROS1*), остальные пять ОНП (rs499818 (хромосома 6), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хромосома 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIA3*) не были ассоциированы с тяжестью течения ИМ.

Частота встречаемости генотипа АА полиморфизма rs10757278 в общей группе популяционной выборки больных с нефатальным ИМ была значимо меньше, чем в объединенной группе выборок участников проекта НАРИЕЕ с ИМ, развившимся в ходе исследования, и пациентов с ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1 (см. табл. 1). При разделении по полу обнаружено, что статистически значимые отличия

Таблица 1

Частоты генотипов в изучаемых группах

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	20	10,2	21	8,4	0,81 (0,43–1,54)	0,621
	CA	80	40,6	98	39,2	0,94 (0,64–1,38)	0,771
	CC	97	49,2	131	52,4	1,14 (0,78–1,65)	0,568
rs619203	CC	20	10,1	26	10,5	1,05 (0,57–1,94)	1,000
	CG	68	34,3	107	43,3	1,46 (0,99–2,15)	0,064
	GG	110	55,6	114	46,2	0,69 (0,47–1)	0,056
rs4804611	AA	107	54,0	150	59,3	1,24 (0,85–1,8)	0,292
	AG	81	40,9	95	37,5	0,87 (0,59–1,27)	0,497
	GG	10	5,1	8	3,2	0,61 (0,24–1,59)	0,34
rs2549513	AC	140	72,9	168	66,4	0,73 (0,49–1,11)	0,148
	CC	49	25,5	76	30,0	1,25 (0,82–1,91)	0,338
	CC	3	1,6	9	3,6	2,32 (0,62–8,7)	0,247
rs1376251	CC	99	50,5	128	50,8	1,01 (0,7–1,47)	1,000
	CT	79	40,3	103	40,9	1,02 (0,7–1,5)	0,923
	TT	18	9,2	21	8,3	0,9 (0,47–1,74)	0,866
rs10757278	AA	58	29,4	51	20,2	0,61 (0,39–0,94)	0,027
	AG	88	44,7	121	48,0	1,14 (0,79–1,66)	0,505
	GG	51	25,9	80	31,8	1,33 (0,88–2,02)	0,209
rs499818	AA	6	3,0	11	4,4	1,49 (0,54–4,11)	0,469
	AG	82	41,2	83	33,5	0,72 (0,49–1,06)	0,095
	GG	111	55,8	154	62,1	1,3 (0,89–1,90)	0,208

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 ИМ популяционный – популяционная выборка больных с нефатальным ИМ; ИМ_{просп.} – выборка участников проекта НАРИЕЕ с ИМ, развившимся в ходе исследования; ИМ_{клин.} – выборка пациентов с ИМ, поступивших в БИТ ГКБ № 1; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Таблица 2

Частоты генотипов у мужчин

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	12	9,5	12	7,2	0,74 (0,32–1,7)	0,552
	CA	54	42,9	71	42,5	0,99 (0,62–1,57)	1,000
	CC	60	47,6	84	50,3	1,11 (0,7–1,77)	0,72
rs619203	CC	17	13,3	20	12,3	0,95 (0,48–1,91)	1,000
	CG	38	29,9	72	44,2	1,85 (1,14–3,02)	0,015
	GG	72	56,7	71	43,5	0,59 (0,37–0,94)	0,033
rs4804611	AA	72	56,7	108	64,3	1,38 (0,86–2,2)	0,228
	AG	51	40,2	56	33,3	0,75 (0,46–1,2)	0,271
	GG	4	3,1	4	2,4	0,75 (0,18–3,06)	0,729
rs2549513	AC	94	75,2	100	62,5	0,55 (0,33–0,92)	0,029
	AC	29	23,2	54	33,8	1,69 (0,99–2,86)	0,066
	CC	2	1,6	6	3,7	2,4 (0,48–12,08)	0,473
rs1376251	CC	67	53,2	87	52,1	0,91 (0,57–1,45)	0,722
	CT	45	35,7	68	40,7	1,24 (0,77–1,99)	0,399
	TT	14	11,1	12	7,2	0,62 (0,28–1,39)	0,300
rs10757278	AA	32	25,4	39	23,4	0,9 (0,52–1,53)	0,683
	AG	58	46	73	43,7	0,91 (0,57–1,45)	0,723
	GG	36	28,6	55	32,9	1,23 (0,74–2,03)	0,447
rs499818	AA	4	3,1	6	3,7	1,19 (0,33–4,29)	1,000
	AG	53	41,4	56	34,4	0,74 (0,46–1,19)	0,225
	GG	71	55,5	101	61,9	1,31 (0,82–2,09)	0,281

Таблица 3

Частоты генотипов у женщин

ОНП	Генотип	ИМ популяционный		ИМ _{просп.} + ИМ _{клин.}		ОШ (95 % ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	8	11,3	9	10,8	0,96 (0,35–2,63)	1,000
	CA	26	36,6	27	32,5	0,83 (0,43–1,63)	0,614
	CC	37	52,1	47	56,7	1,2 (0,64–2,27)	0,628
rs619203	CC	3	4,2	6	7,1	1,74 (0,42–7,24)	0,509
	CG	30	42,3	35	41,7	0,98 (0,52–1,85)	1,000
	GG	38	53,5	43	51,2	0,91 (0,48–1,72)	0,872
rs4804611	AA	35	49,3	42	49,4	1,01 (0,54–1,89)	1,000
	AG	30	42,3	39	45,9	1,16 (0,61–2,19)	0,746
	GG	6	8,5	4	4,7	0,54 (0,15–1,98)	0,514
rs2549513	AC	46	68,7	60	70,6	1,1 (0,55–2,2)	0,86
	AC	20	29,9	22	25,9	0,82 (0,4–1,68)	0,59
	CC	1	1,5	3	3,5	2,42 (0,25–23,76)	0,631
rs1376251	CC	32	45,7	41	48,2	1,11 (0,59–2,09)	0,872
	CT	34	48,6	35	41,2	0,74 (0,39–1,4)	0,418
	TT	4	5,7	9	10,6	1,95 (0,58–6,64)	0,385
rs10757278	AA	26	36,6	12	14,1	0,29 (0,13–0,62)	0,001
	AG	30	42,3	48	56,5	1,77 (0,94–3,35)	0,108
	GG	15	21,1	25	29,4	1,56 (0,75–3,25)	0,272
rs499818	AA	2	2,8	5	5,9	2,16 (0,41–11,47)	0,456
	AG	29	40,8	27	31,8	0,67 (0,35–1,3)	0,247
	GG	40	56,3	53	62,4	1,28 (0,68–2,44)	0,513

обусловлены различиями в частоте генотипов у мужчин (см. табл. 2), у женщин таких различий не было (см. табл. 3). Эти ассоциации хорошо согласуются как с ранее полученными данными для тяжести течения ИМ [5], так и с анализом пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома: генотип AA rs10757278 ассоциирован с благоприятным отдаленным прогнозом (ОШ = 0,47, 95 % ДИ 0,23–0,96; $p = 0,042$) [6]. Эффект данного ОНП объясняют его влиянием на развитие атеросклероза сосудов. При этом не существует единой точки зрения на тяжесть течения атеросклероза в зависимости от rs10757278. Так, в части работ не обнаружено ассоциации тяжести поражения коронарных сосудов [12], в то же время для всего блока сцепления, куда входит rs10757278, такая ассоциация доказана [13]. Кроме того, ранее установлена зависимость между наличием данного ОНП и внезапной сердечной смертью у мужчин в российской популяции [14]. Таким образом, его эффект, по всей видимости, является комплексным для многих сердечно-сосудистых заболеваний.

При анализе частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs619203 гена *ROS1* статистически значимые различия получены только в группе мужчин для генотипа GG по сравнению с двумя другими генотипами и генотипа CG по сравнению с генотипами GG и CC (см. табл. 2). В отличие от rs10757278, ассоциация rs619203 с развитием ИМ не является абсолютно доказанной: в части работ она находит свое подтверждение [4], в части других ее подтвердить не удается [7]. То же можно сказать и об ассоциации rs619203 гена *ROS1* с тяжестью течения ИМ: если в нашем исследовании показано ее наличие, то при анализе пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома статистически значимых зависимостей не выявлено [6]. Ранее этот ОНП был ассоциирован на российской популяции с ишемическим инсультом и на японской популяции с тромбоэмболическим инсультом [15]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что механизм действия ОНП может быть опосредован через систему свертывания крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На популяции европеоидов г. Новосибирска изучены ассоциации семи ОНП, которые, по данным международных исследований, ассоциированы с риском развития, неблагоприятным прогнозом течения и с тяжестью течения ИМ. Выявлены два ОНП (rs10757278 и rs619203), связанные с тяжестью течения ИМ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (№ АААА-А17-117112850280-2), частично поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2595.2020.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (6): 7–122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (6): 7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (9): 53–59. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевт. арх.*, 2017; 89 (9): 53–59. doi: 10.17116/terarkh201789953-59
3. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baeessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H.; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357 (5): 443–453. doi: 10.1056/NEJMoa072366
4. Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G., Kuimov A.D., Savchenko S.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (10): 33–41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Савченко С.В., Новоселов В.П., Воевода М.И., Мalyutina C.K. Комплексный подход при оценке

- информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; 150 (10): 33–41.
5. Kashyap S., Kumar S., Agarwal V., Misra D.P., Rai M.K., Kapoor A. The association of polymorphic variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with coronary artery disease, its severity and presentation in North Indian population. *Gene*. 2018; 648: 89–96. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.021
 6. Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.Kh., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaramov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (10): 86–91. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Мукарамов И., Барбараш В.Б., Пархоменко О.М., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; (10): 86–91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-91
 7. Uguen A., de Braekeleer M. ROS1 fusions in cancer: a review. *Future Oncol.*, 2016; 12 (16): 1911–1928. doi: 10.2217/fon-2016-0050
 8. Sasahira T., Kirita T., Yamamoto K., Ueda N., Kurihara M., Matsushima S., Bhawal U.K., Bosserhoff A.K., Kuniyasu H. Transport and Golgi organisation protein 1 is a novel tumour progressive factor in oral squamous cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 2014; 50 (12): 2142–2151. doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.006
 9. Chen L., Qian H., Luo Z., Li D., Xu H., Chen J., He P., Zhou X., Zhang T., Chen J., Min X. *PHACTR1* gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population. *Postgrad. Med. J.*, 2019; 95: 67–71. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136298
 10. Mikołajczyk-Stecyna J., Malinowska A.M., Chmuryńska A. Polymorphism of TAS2R3, TAS2R5, TAS2R19, and TAS2R50 genes and bitter food intake frequency in elderly woman. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, 2020; 19 (1): 109–122. doi: 10.17306/J.AFS.0729. PMID: 32227702
 11. Oztuzcu S., Onat A.M., Pehlivan Y., Alibaz-Oner F., Donmez S., Cetin G.Y., Yolbas S., Bozgeyik I., Yilmaz N., Ozgen M., Cagatay Y., Kisacik B., Koca S.S., Pamuk O.N., Sayarlioglu M., Direskeneli H., Demiryurek A.T. Association of TRPM channel gene polymorphisms with systemic sclerosis. *In Vivo*, 2015; 29 (6): 763–770.
 12. Tajbakhsh A., Khorrami M.S., Hassanian S.M., Aghasizade M., Pasdar A., Maftouh M., Tabatabai E., Parizadeh S.M., Fazeli M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M., Avan A. The 9p21 locus and its potential role in atherosclerosis susceptibility; molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2016; 22 (37): 5730–5737. doi: 10.2174/1381612822666160628082453
 13. Patel R.S., Asselbergs F.W., Quyyumi A.A., Palmer T.M., Finan C.I., Tragante V., Deanfield J., Hemingway H., Hingorani A.D., Holmes M.V. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (21): 2234–2245. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.065
 14. Ivanova A.A., Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the genetic markers for myocardial infarction with sudden cardiac death. *Indian. Heart J.*, 2017; 69 (Suppl. 1): S8–S11. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.016
 15. Nikulin D.A., Nikulina D.Yu., Chernova A.A., Shulman V.A., Tretyakova S.S. The role of *ROS1* gene in development of stroke. *Russian Journal of Cardiology*, 2015; (10): 46–49. (In Russ.) Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А., Третьякова С.С. Роль гена *ROS1* в развитии острого нарушения мозгового кровообращения. *Рос. кардиол. журн.*, 2015; 20 (10): 46–49.

SOME MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE SEVERITY
OF MYOCARDIAL INFARCTION

P.S. Orlov^{1,2}, N.G. Lozhkina³, V.N. Maksimov^{1,2}, S.K. Malyutina¹,
V.V. Gafarov¹, M.I. Voevoda^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 10

³ Novosibirsk State Medical University Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Purpose of the study: the aim of this work is to assess the association of 7 SNPs (rs499818 of the *PHACTR1* gene, rs619203 of the *ROS1* gene, rs10757278 (xr. 9), rs1376251 of the *TAS2R50* gene, rs2549513 (xp. 16), rs4804611 of the *ZNF627* gene and rs17465637 гена *MIA3*) with the severity of myocardial infarction. **Materials and methods.** Three samples were taken as objects of research. A population sample of patients with non-fatal MI (200 people: men – 129, women – 71), a sample of participants in the HAPIEE project with developed MI during the study (94 people: men – 56, women – 38). A sample of patients with myocardial infarction admitted to the intensive care unit of the city clinical hospital № 1. The sample size was 159 people (112 men, 47 women). The following SNPs were taken into the study: rs499818 (xp. 6), rs619203 of the *ROS1* gene, rs10757278 (xr. 9), rs1376251 of the *TAS2R50* gene, rs2549513 (xp. 16), rs4804611 of the *ZNF627* gene and rs174653. To assess the association of SNP and the severity of the disease, we compared a population sample of patients with non-fatal MI versus a joint group from a sample of HAPIEE project participants with developed MI during the study, and a sample of MI patients admitted to the intensive care unit of City Clinical Hospital No 1. **Results.** For two SNPs, statistically significant differences in genotype frequencies were obtained: rs10757278 AA vs AG + GG OR = 0.61 CI 0.39–0.94; $p = 0.027$ and rs619203 of the *ROS1* gene in a group of men for genotype GG vs CG + CCOS = 0.59 CI 0.37–0.94; $p = 0.033$. **Conclusions.** The associations of seven SNPs were studied, which, according to international studies, are associated with the risk of development, poor prognosis and the severity of myocardial infarction in the population of residents of the city of Novosibirsk. Two SNPs (rs10757278 and rs619203) were identified, which are associated with the severity of myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, SNP, severity of the course.

Статья поступила 7 мая 2021 г.
Принята к печати 24 мая 2021 г.