

ПРОВЕРКА 8 ОНП НА ПРИГОДНОСТЬ В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА**П.С. Орлов^{1,2}, В.Н. Максимов^{1,3}, В.В. Гафаров¹, С.К. Малютина¹,
А.Г. Ромащенко², М.И. Воевода^{1,2}**¹ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
630089, г. Новосибирск, Бориса Богаткова, 175/1²Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования: проверка однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), идентифицированных в недавних полногеномных ассоциативных исследованиях на пригодность в качестве маркеров риска развития инфаркта миокарда (ИМ) в сибирской популяции. Материал и методы. Группа больных ИМ и контрольная группа были сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe). Всего отобрано 94 больных (60 мужчин и 34 женщины, перенесших инфаркт миокарда после начала исследования HAPIEE). Контрольная группа: лица без ИМ (420 человек), подобранные по полу и возрасту. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование взяты следующие ОНП: rs499818, rs619203, rs10757278 и rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. Результаты. Для rs10757278 и rs1333049 показана ассоциация с ИМ ОШ = 1,78 (95 % ДИ 1,07–2,97 $p = 0,03$ GG vs CC+CG) и CC ОШ = 1,78–1,78 (95 % ДИ 1,07–3,02, $p = 0,03$ CC vs GC+GG) соответственно. Для rs1376251 (*TAS2R50*) показана протективная роль в отношении ИМ, генотип TT ОШ = 0,22 (95 % ДИ 0,05–0,91, $p = 0,02$ TT vs CC+CT), для остальных ОНП статистически достоверных данных получено не было. Выводы: подтверждены ассоциации rs1333049 (хр. 9), rs10757278 (хр. 9) с инфарктом миокарда и показана новая для России ассоциация с риском развития инфаркта миокарда rs1376251 (*TAS2R50*).

Ключевые слова: rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) является одной из основных причин смерти в экономически развитых странах. В федеральной программе «Здоровье» проблеме инфаркта

миокарда отведено одно из основных мест, так как решение проблемы заболеваемости и смертности от ИМ может существенно повысить качество и продолжительность жизни населения Российской Федерации. При этом до недавнего времени изучение вклада наследственности

Орлов Павел Сергеевич — аспирант, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

Гафаров Валерий Васильевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Малютина Софья Константиновна — д-р мед. наук, проф., рук. группы неинвазивной диагностики, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Ромащенко Аида Герасимовна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: romasch@bionet.nsc.ru

Воевода Михаил Иванович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

© Орлов П.С., Максимов В.Н., Гафаров В.В., Малютина С.К., Ромащенко А.Г., Воевода М.И., 2015

в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) как мультифакториального заболевания выполнялось в основном в рамках ассоциативных исследований. Один из существенных недостатков такого подхода заключается в исключении из анализа участков ДНК, содержащих неидентифицированные гены, а также генов, 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, которые позволяют обойти вышеупомянутые ограничения для ассоциативных исследований и выявить большинство участвующих в патогенезе заболевания генов. К сожалению, полногеномные исследования не всегда воспроизводятся впоследствии и нуждаются в подтверждении с помощью других методов [1–4].

Принципиальными общими особенностями этих исследований являются: анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках и использование высокопроизводительных методов генотипирования, как правило, высокоплотных чипов для генотипирования по нескольким сотням тысяч генетических маркеров. В частности, выполнен полногеномный анализ на Фремингемской когорте. Фремингемское 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 100 000 генетических маркеров, изучены их ассоциации с ИМ [2], артериальной гипертензией, 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 т.д. В результате в части случаев (инфаркт миокарда) обнаружено совпадение с результатами других полногеномных исследований, большая же часть выявленных ассоциаций является принципиально новой и требует воспроизведения на независимых выборках. Таким образом, можно констатировать, что исследование генетической компоненты предрасположенности к

распространенным заболеваниям переходит в принципиально новую фазу — систематической и планомерной идентификации информативных генетических маркеров [5–8]. В свою очередь эта информация создает новую базу для работ в области фармакологии, профилактики и диагностики.

Для России развитие исследований в области генетики распространенных заболеваний до мирового уровня с использованием технологий полногеномного анализа или репликации наиболее важных опубликованных ассоциаций представляется крайне актуальным. Это обусловлено необходимостью как адекватного участия российских специалистов в общемировом научном процессе, так и выяснения популяционной специфичности вклада генетических факторов в формирование предрасположенности к распространенным заболеваниям, обусловленной специфичностью внешних средовых факторов в российской популяции. Последнее обстоятельство является принципиальным, так как определяет правомочность имеющегося в настоящее время безоговорочного перенесения на нашу популяцию закономерностей развития патологических процессов, установленных при изучении популяций, проживающих в существенно отличных условиях и разработанных на их основе диагностических и лечебных рекомендаций. В последнее время мировая медицинская наука накапливает все больше данных, свидетельствующих о возможности выраженной популяционной и этнической специфичности этиологии и патогенеза распространенных заболеваний. В связи с этим важным направлением генетического анализа распространенных заболеваний, актуальным для российской популяции, является проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа в других странах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа больных инфарктом миокарда и контрольная группа сформированы на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая собрана НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPPIE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической

активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях. Выборку составили 94 больных (60 мужчин и 34 женщины, перенесших инфаркт миокарда после начала исследования НАРИЕЕ), контрольную группу без признаков ИМ – 420 человек (мужчины 270, женщины 150). При формировании группы больных использовались эпидемиологические критерии ИМ (регистр инфаркта миокарда, программа ВОЗ MONICA [9]) 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 [9].

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [10]. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в соответствии с протоколом

фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование взяты следующие однонуклеотидные полиморфизмы (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*. Эти ОНП были взяты нами, так как ранее уже рассматривались на предмет связи с ИМ, но в группе выживших после ИМ, что могло отразиться на полученных ассоциациях [11].

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых ОНП в группе больных ИМ и в контрольной группе, затем оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию χ^2). В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ).

Частоты генотипов ОНП в группе больных инфарктом миокарда и в контрольной группе

ОНП	Генотип	Контрольная группа		Инфаркт миокарда		ОШ (ДИ)	p
		n	%	n	%		
rs17465637	AA	30	7,4	8	8,8	1,2 (0,53–2,73)	0,66
	CA	167	41	35	38,5	0,87 (0,55–1,38)	0,56
	CC	210	51,6	48	52,7	1,1 (0,66–1,65)	0,91
rs619203	CC	26	6,5	10	9,6	1,5 (0,71–3,26)	0,29
	CG	174	43,8	47	45,2	1,1 (0,69–1,63)	0,83
	GG	197	49,6	47	45,2	0,84 (0,54–1,29)	0,44
rs4804611	AA	226	54,1	55	58,5	1,2 (0,76–1,89)	0,49
	AG	173	41,4	37	39,4	0,92 (0,58–1,45)	0,73
	GG	19	4,5	2	2,1	0,46 (0,11–2,00)	0,4
rs2549513	AC	228	69,2	68	72,3	1,47 (0,89–2,40)	0,14
	CC	116	27,6	24	25,5	0,71 (0,42–1,19)	0,21
	CC	12	2,9	2	2,1	0,61 (0,13–2,77)	0,74
rs1376251	CC	214	51,6	55	58,5	1,33 (0,84–2,08)	0,25
	CT	163	39,3	37	39,4	1 (0,64–1,59)	1
	TT	38	9,2	2	2,1	0,22 (0,05–0,91)	0,02
rs1330049	CC	75	18	26	28,3	1,78 (1,07–3,02)	0,03
	GC	230	55,1	45	48,9	0,78 (0,5–1,22)	0,3
	GG	112	26,9	21	22,8	0,8 (0,47–1,37)	0,51
rs10757278	AA	111	26,6	22	23,4	0,85 (0,5–1,44)	0,6
	AG	229	54,9	45	47,9	0,75 (0,48–1,2)	0,25
	GG	77	18,5	27	28,7	1,78 (1,07–2,97)	0,03
rs499818	AA	32	7,6	3	3,3	0,41 (0,12–1,37)	0,17
	AG	147	35	31	33,7	0,94 (0,57–1,5)	0,9
	GG	241	57,4	58	63	1,38 (0,87–2,18)	0,21

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для трех из восьми исследованных ОНП подтверждена ассоциация с инфарктом миокарда (таблица).

Полиморфизм rs10757278, расположенный на 9-й хромосоме, ассоциирован с ИМ. Так, генотип GG предрасполагал к развитию данного заболевания с отношением шансов (ОШ) = 1,78 (95 % ДИ 1,07–2,97 $p = 0,03$ GG vs CC+CG). По данным зарубежных авторов, этот ОНП ассоциирован не только с инфарктом миокарда, ИБС, атеросклерозом периферических артерий, но и с абдоминальной аневризмой аорты, интракраниальной аневризмой, ишемическим инсультом [7, 11, 13]. Для российских же популяций на сегодняшний день показана ассоциация данного ОНП с предрасположенностью к ИМ в молодом возрасте [14], ИМ вообще [11], а также со степенью поражения коронарных сосудов [15].

Второй полиморфизм rs1333049, расположенный на 9-й хромосоме, также был связан с инфарктом миокарда для генотипа CC с ОШ = 1,78 (95 % ДИ 1,07–3,02, $p = 0,03$ CC vs GC+GG). По данным K.L. Ellis и соавт. (2010), этот ОНП ассоциирован с ранним началом ИБС. А согласно результатам, полученным I. Buyschaert с соавт. (2010), еще и с повторным ИМ и сердечной смертью после острого коронарного синдрома [16, 17], в российских исследованиях он получил ровно такие же ассоциации, как и предыдущий ОНП [11, 14, 15].

Следует заметить, что две вышерассмотренные ОНП в нашей популяции являются практически полностью сцепленными, таким образом, в следующих исследованиях возможно рассмотрение только одного из них.

rs499818 расположен на 6-й хромосоме. Для него нами не было показано каких-либо статистически значимых ассоциаций с ИМ. Согласно данным Фрамингамского исследования, этот ОНП ассоциирован с «атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями (ИМ, инсульт, фатальная ИБС)» [2]. На российских популяциях ранее данный полиморфизм показал устойчивую ассоциацию с нефатальным инфарктом миокарда [11] и поражением коронарных артерий [15], в то же время связь с инфарктом миокарда в красноярском исследовании не подтверждена [14].

rs619203 гена *ROS1* (MIM 165020) расположен на длинном плече 6-й хромосомы (6q22). Замена G на C в положении 6885 нуклеотидной последовательности приводит к замене C [Cys] на S [Ser] в положении 2229 аминокислотной последовательности. Нами для rs619203 гена *ROS1* не показано каких-либо статистичес-

ки значимых взаимосвязей. В Греции в исследовании «случай—контроль» ассоциации с ИБС rs529038 (Asp2213Asn) не нашли [18]. Кроме того, не обнаружили ассоциации с ИМ rs619203 в Германии [16] и США [1]. Тогда как в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех этапах показана ассоциация этого ОНП с ИМ [19]. В российских популяциях показана связь только с нефатальным инфарктом миокарда, но не с поражением коронарных артерий и не в исследовании инфаркта миокарда в Красноярске [14, 15].

rs1376251 гена *TAS2R50* (MIM 609627) расположен на коротком плече 12-й хромосомы (12p13.2). 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*. Оценка механизмов влияния замены нуклеотидов в цепи ДНК усложняется тем, что согласно базе данных NCBI Reference Assembly этот ОНП входит в последовательности генов *PRR4* (MIM 609607) и *PRH1* (MIM 168730). Показана связь ОНП rs1376251 с ИМ для генотипа TT с ОШ = 0,22 (95 % ДИ 0,05–0,91 $p = 0,02$ TTvsCC+CT). В Германии [16] и США [1] не обнаружили ассоциации rs1376251 с ИМ. Хотя в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех трех этапах показана ассоциация этого ОНП с ИМ [19]. В российских исследованиях данный полиморфный локус ранее не показывал значимых ассоциаций с инфарктом миокарда [11, 14, 15].

rs2549513 расположен на 16-й хромосоме. Согласно данным Фрамингамского исследования этот ОНП ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [2]. Ассоциации rs2549513 с ИМ нами не обнаружено. Для этого ОНП в России была показана связь с поражением коронарных сосудов [15], но не с инфарктом миокарда [11, 14].

rs4804611, ген *ZNF627*, расположен на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Ассоциации rs4804611 с ИМ нами не обнаружено. В Германии [16] и США [1] не обнаружили ассоциации rs4804611 с ИМ. Хотя в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, на всех трех этапах показана ассоциация этого ОНП с ИМ [19]. В Японии в 2008 г. эта ассоциация подтвердилась [20]. Ранее не в одном из проведенных в России исследованиях данный ОНП не показал связи с ИМ и поражением коронарных сосудов [11, 14, 15].

rs17465637, ген *MIA3*, расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q41). Ассоциации rs17465637 с ИМ нами не обнаружено. Хотя ра-

нее в нескольких исследованиях показана ассоциация этого ОНП с ИБС и ИМ в Западной Европе [4], с ИМ — в Японии [5], с ранним началом ИМ [21]. Но согласно последним результатам большого проспективного исследования, опубликованного в 2010 г., ассоциацию этого ОНП с ИМ воспроизвести не удалось [22]. Данный ОНП не показал связи ни в одном из проведенных в России исследованиях [11, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе подтверждены ассоциации rs1333049 (хр. 9), rs10757278 (хр. 9) с инфарктом миокарда и показана новая для России связь с инфарктом миокарда для rs1376251 (*TAS2R50*).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа частично поддержана грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и WT081081A1A) и Национального Института возраста США (1R01AG23522-01).

ЛИТЕРАТУРА

- Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study // *Am. Heart J.* 2007. Nov; Vol. 154, N 5. P. 969–975.
- Larson M.G., Atwood L.D., Benjamin E.J. et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes // *BMC Med. Genet.* 2007. Vol. 19, N 8. Suppl 1. P. S5.
- Ozaki K., Tanaka T. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction // *Methods Mol. Med.* 2006. Vol. 128. P. 173–180.
- Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 2357. P. 443–453.
- 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. Vol. 72, N 8. P. 1213–1217.
- 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. Vol. 117, N 13. P. 1675–1684.
- Shen G.Q., 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. Vol. 28, N 2. P. 360–365.
- Van der Net J.B., Oosterveer D.M., 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. Vol. 29, N 18. P. 2195–2201.
- 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.
- Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // *Анализ генома: пер. с англ. / под ред. К. Дейвиса.* М.: Мир, 1990. С. 58–94.
- Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции // *Вестн. РАМН.* 2012. № 5. С. 24–29.
- Helgadóttir A., Thorleifsson G., Magnusson K.P. et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40 (2). P. 217–224.
- Anderson C.D., Biffi A., Rost N.S. et al. Chromosome 9p21 in Ischemic Stroke. Population Structure and Meta-Analysis // *Stroke.* 2010. Vol. 41, N 6. P. 1123–1131.
- Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // *Кардиология.* 2013. № 7. С. 4–8.
- Куликов И.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. и др. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом // *Бюл. СО РАМН.* 2013. № 4. С. 65–70.
- Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M. 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. Vol. 3, N 3. P. 286–293.
- Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 9. P. 1132–1141.
- Theodoraki E.V., Nikopensius 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. Vol. 47, N 12. P. 1471–1473.
- Shiffman D., Ellis S.G., Rowland C.M. et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 77. P. 596–605.
- 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. Vol. 45, N 4. P. 216–221.
- Myocardial Infarction Genetics Consortium Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41, N 3. P. 334–341.
- Bressler J., Folsom A.R., Couper D.J. 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. Vol. 171, N 1. P. 14–23.

**REPLICATION OF ASSOCIATION 8 SNPs WITH MYOCARDIAL INFARCTION
IN THE SIBERIAN POPULATIONS**

P.S. Orlov^{1,2}, V.N. Maksimov^{1,3}, V.V. Gafarov¹, S.K. Malyutina¹, A.G. Romashchenko², M.I. Voevoda^{1,2}

*¹Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*²Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrent'ev av., 10*

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

Aim: replication of association the SNPs with myocardial infarction (identified in recent GWAS) as markers of risk for myocardial infarction (MI) in a Siberian population. **Methods:** Group of MI patients and control group (ratio 1:2) were formed on the sample of population 45–69 years old resident of Novosibirsk (9400 people), which was collected in international project HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). A total of 94 patients (60 men and 34 women with myocardial infarction after study HAPIEE). **Control group:** individuals without MI (420), matched for age and sex. Genomic DNA was extracted from venous blood by phenol-chloroform extraction. Polymorphism of genes tested by real-time PCR according to the protocol producer firms (probes TaqMan, Applied Biosystems, USA) on the instrument ABI 7900HT. The study was taken following SNPs: rs499818, rs619203, rs10757278 and rs1333049 (hr. 9), rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637. **Results:** Rs10757278 and rs1333049 for the show were the association with MI OR = 1.78 (95 % CI 1.07–2.97 $p = 0.03$ GGvsSS + CG), and SS OR = 1.78 (95 % CI 1.07–3.02 $p = 0.03$ SSvsGS + GG), respectively. Just for rs1376251 (TAS2R50) shows protective role in relation to them TT OR = 0.22 (95 % CI 0.05–0.91 $p = 0.02$ TTvsCC + CT), for the remaining SNPs statistically valid data has been received. **Conclusion:** Thus in this study were confirmed by the association rs1333049 (Mts. 9), rs10757278 (Mts. 9) with myocardial infarction and shows the new relationship with Russia for myocardial infarction for rs1376251 (TAS2R50).

Keywords: rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637.

Статья поступила 5 февраля 2015 г.