Оригинальные исследования

© ЗЫКОВ М.В., КАШТАЛАП В.В., КАРЕТНИКОВА В.Н., МАКЕЕВА О.А., ГОНЧАРОВА И.А., БАРБАРАШ О.Л.

УДК 616.127-005.8 (575.162)

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS4291 И RS4343 ГЕНА ACE В МОДИФИКАЦИИ ШКАЛЫ GRACE У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М. В. Зыков¹, В. В. Кашталап^{1,2}, В. Н. Каретникова^{1,2}, О. А. Макеева¹, И. А. Гончарова^{1,3}, О. Л. Барбараш^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650029, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск 634050, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить возможность улучшения прогностической способности шкалы риска GRACE 2.0 при помощи дополнительного учета генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE.

Материал и методы. В регистровое проспективное исследование включено 353 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Определение генотипов и аллелей полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE проводилось на приборе «iCycler iQ» (BIO-RAD, США) методом TaqMan-проб. Через 36 месяцев после индексного события проведен телефонный контакт с больными или его родственниками с целью идентификации конечных точек. Выяснить статус пациента «жив или мертв» удалось в 96,6 ± 1,0 % случаев. Летальность от любых причин составила 11,4 ± 1,7 % (n=39), кардиоваскулярная летальность – 7,9 ± 1,5 % (n=26).

Результаты. Первым этапом исследования выяснено, что как полиморфизм rs4343, так и полиморфизм rs4291 гена ACE ассоциированы с высоким риском смерти в течение трех лет после ОКС. При этом связь данных вариантов более сильная с кардиоваскулярной летальностью, чем с общей, а выявление больных с сочетанием рискованных генотипов ТТ полиморфизма rs4291 и GG полиморфизма rs4343 позволяет ещё с большей достоверностью идентифицировать группу крайне высокого риска смерти в течение трех лет после ОКС (отношения шансов 9,10 (3,81-21,71), p<0,001, $\chi^2=33,20$). Построение ROC-кривых выявило, что сочетание полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE значительно улучшало прогнозирование шкалой GRACE вышеописанных конечных точек в течение трех лет наблюдения после ОКС. Значения площади под ROC-кривыми при прогнозировании общей летальности составили, соответственно, для шкал GRACE и GRACE+ACE 0,71 (0,62-0,80) и 0,78 (0,70-0,86) (p<0,00001), при прогнозировании кардиоваскулярной летальности – 0,72 (0,62-0,81) и 0,81 (0,73-0,88) (p<0,00001).

Заключение. Модификация шкалы GRACE 2.0 добавлением данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE достоверно улучшает прогнозирование летальности в течение трех лет после ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, полиморфизмы rs4291 и rs4343 гена ACE, шкала GRACE.

Для цитирования: Зыков МВ, Кашталап ВВ, Каретникова ВН, Макеева ОА, Гончарова ИА, Барбараш ОЛ. Роль полиморфизмов RS4291 и RS4343 гена ACE в модификации шкалы Grace у больных с острым коронарным синдромом. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2):22-29. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

THE ROLE OF POLYMORPHISMS RS4291 AND RS4343 ACE GENE IN MODIFICATION OF GRACE SCALE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

M. V. Zykov¹, V. V. Kashtalap^{1,2}, V. N. Karetnikova^{1,2}, O. A. Makeeva¹, I. A. Goncharova^{1,3}, O. L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

³Research Institute of Medical Genetics, Tomsk 634050, Russian Federation

The aim of the research. To assess the possibility of improving the prognostic ability of the GRACE 2.0 risk scale by additional registration of the genotypes of polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene.

Material and methods. A register prospective study included 353 patients with acute coronary syndrome (ACS). The genotypes and alleles of the polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene were determined on the iCycler iQ (BIO-RAD, USA) by the TaqMan-sample method. In 36 months after the index event, telephone contact was made with patients or relatives to identify endpoints. The patient's status "alive or dead" was found out in 96.6 ± 1.0 % of cases.

Mortality from any cause was 11.4 ± 1.7 % (n = 39), cardiovascular mortality was 7.9 ± 1.5 % (n = 26).

Results. On the first stage of the study it was revealed that both the rs4343 polymorphism and the rs4291 polymorphism of the ACE gene are associated with a high risk of death within three years after ACS. Moreover, the association of these variants is stronger with cardiovascular mortality than with the general one, and the identification of patients with a combination of the risk genotypes TT polymorphism rs4291 and GG polymorphism rs4343 allows even more reliable identify the group of extremely high risk of death within three years after ACS (odds ratio 9, 10 (3.81-21.71), $p < 0.001$, $\chi^2 = 33.20$). The construction of ROC curves revealed that the combination of polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene significantly improved the prediction by GRACE scale the above-described endpoints during three years of observation after ACS. The values of the area under the ROC curves for the prediction of the overall lethality were, respectively, for the GRACE and GRACE + ACE scales 0.71 (0.62-0.80) and 0.78 (0.70-0.86) ($p < 0, 00001$), in predicting of cardiovascular mortality - 0.72 (0.62-0.81) and 0.81 (0.73-0.88) ($p < 0.00001$).

Conclusion. Modification of the GRACE 2.0 scale by adding data about genotypes of the polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene significantly improves the prediction of lethality within three years after ACS.

Key words: acute coronary syndrome, polymorphisms rs4291 and rs4343 of the ACE gene, GRACE Scale.

Citation: Zykov MV, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Makeeva OA, Goncharova IA, Barbarash OL. The role of polymorphisms RS4291 and RS4343 ACE gene in modification of Grace scale in patients with acute coronary syndrome. Siberian Medical Review. 2017; (2):22-29. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-22-29

Введение

На сегодняшний день стратификация риска у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), является одной из важнейших проблем здравоохранения, поскольку, несмотря на предпринимаемые меры по усовершенствованию медицинской помощи, частота неблагоприятных исходов, показатели инвалидизации и экономический ущерб после ОКС остаются высокими [1, 2]. Наиболее достоверной считается риск-стратификация на основании учета многих факторов, что привело к разработке исследователями множеств прогностических моделей [3], наибольшую популярность из которых приобрела шкала GRACE [4, 5].

В последние годы показано, что большую прогностическую значимость имеют генетические полиморфизмы [6, 7]. Особый интерес для изучения в когорте больных ОКС представляют полиморфизмы гена ACE, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система, в целом, и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), в частности, играют важнейшую роль в развитии и течении атеросклероза и ряда других заболеваний, ассоциированных с ним [8], в частности полиморфизмы rs4291 и rs4343, которые располагаются в регуляторной зоне гена и 17 экзоне и, соответственно, могут влиять на уровень и активность АПФ [9, 10]. Совместная со шкалой GRACE оценка генетических полиморфизмов представляется особенно актуальной, поскольку это включает в себя учет немодифицируемых факторов риска.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности улучшения прогностической способности шкалы риска GRACE 2.0 при помощи дополнительного учета генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE.

Материал и методы

В регистровое проспективное исследование включено 353 пациентов с ОКС: 171 больной ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST) и 182 пациента с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST). Критериями включения являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия; 2) ОКСпST длительностью не более 24 часов; 3) ОКСбпST [нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда]

с давностью клинических проявлений не более 48 часов и наличием ишемии на электрокардиограмме и/или повышения маркёров некроза миокарда. Критериями исключения являлись: 1) возраст менее 18 лет; 2) ОКС, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование; 3) терминальные стадии почечной и гепатоцеллюлярной недостаточности, инфекционные заболевания, обострение хронических соматических патологий, системные и психические заболевания. Протокол исследования был одобрен Объединенным локальным этическим комитетом МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол №17 от 28 сентября 2015 г.). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. С целью оценки фильтрационной способности почек рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI на основании концентрации креатинина крови, определяемого при поступлении стационар

В течение госпитализации 227 (64,3±2,5%) пациентов подверглись успешному чрескожному коронарному вмешательству. У 104 (29,5±2,4%) больных при поступлении в стационар выявлена почечная дисфункция — СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В таблице 1 представлена характеристика сформированных групп. Степень риска отдаленной летальности рассчитывалась с помощью on-line калькулятора GRACE 2.0 ACS Risk Calculator (<http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>) [11].

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Значения
Средний возраст, лет	59,42 (58,5-60,4)
Мужчины, n (%)	250 (70,8±2,4)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	206 (58,4±2,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	99 (28,1±2,4)
Инсульт в анамнезе, n (%)	34 (9,6±1,6)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	59 (16,7±2,0)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	308 (87,2±1,8)
Курение в анамнезе, n (%)	173 (49,0±2,7)
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	97 (27,5±2,4)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II-IV, n (%)	40 (11,3±1,7)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² , n (%)	267 (75,6±2,3)
Фракция выброса левого желудочка ≤ 40%, n (%)	43 (12,2±1,7)

Характеристика наборов для генотипирования фирмы «Applied Biosystems»

SNP	Номер набора Applied Biosystems	Контекстная последовательность
rs4343	C__11942562_20	CTCCCAGAGACTGGCTTCCTACAG[T/G]AC AGGCGGGGTCACAGGATGTGTTC
rs4291	C__11942507_10	TGTTCTCAAAGTGATTTTGGGACAA[C/T]CA GCCTAAAGTATTTAGATCTGAGC

Таблица 3

Ассоциации полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE с развитием конечных точек в течение трех лет после ОКС

rs4291		rs4343	
Генотип Аллель	Общая летальность	Генотип Аллель	Общая летальность
OR _{TT}	5,67 (2,68-11,96), $\chi^2=24,54$, p=0,0001	OR _{GG}	2,99 (1,50-5,97), $\chi^2=10,32$, p=0,001
OR _T	1,89 (1,18-3,04), $\chi^2=7,08$, p=0,008	OR _G	1,53 (0,95-2,46), $\chi^2=3,09$, p=0,08
Генотип Аллель	Кардиоваскулярная летальность	Генотип Аллель	Кардиоваскулярная летальность
OR _{TT}	7,77 (3,29-18,33), $\chi^2=28,13$, p=0,0001	OR _{GG}	5,28 (2,31-12,06), $\chi^2=18,40$, p=0,0001
OR _T	3,02 (1,69-5,42), $\chi^2=14,95$, p=0,0001	OR _G	2,66 (1,44-4,89), $\chi^2=10,48$, p=0,001

Таблица 4

Ассоциации генотипов полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE с кардиоваскулярной летальностью в течение трех лет наблюдения

Сочетания генотипов rs4343 и rs4291	n	Летальность	ОШ (±95% ДИ)	p
AA+AA	82	6,1±2,6%	0,70 (0,25-1,91)	p<0,001 $\chi^2=33,20$
AG и/или AT	208	4,3±1,4%	0,27 (0,12-0,64)	
GG+TT	38	31,6±7,5%	9,10 (3,81-21,71)	

Определение генотипов и аллелей полиморфизмов rs4343 и rs4291 гена ACE проводилось на приборе «iCycler iQ» (BIO-RAD, США) методом TaqMan-проб. Требуемая для TaqMan-генотипирования полимеразная цепная реакция выполнялась согласно инструкции Applied Biosystems, США. В таблице 2 приведены данные о TaqMan-пробах (порядок аллелей соответствует связыванию с красителем, где [Аллель1 = VIC/Аллель2 = FAM]).

Определение активности АПФ проводилось на 12-14-е сутки госпитализации спектрофотометрическим методом при насыщающей концентрации фурилакрилоилфенилаланинглицина.

Через 36 месяцев после индексного события проведен телефонный контакт с больными или его родственниками с целью идентификации конечных точек. Выяснить статус пациента «жив или мертв» удалось в 96,6±1,0% случаев. Летальность от любых причин составила 11,4±1,7% (n=39), кардиоваскулярная летальность – 7,9±1,5% (n=26).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения с 95%-

ным доверительным интервалом (ДИ). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах, и ошибок репрезентативности. С целью оценки роли определенного фактора в предсказании исследуемого события (признака) рассчитывалось отношение шансов (ОШ или OR – odds ratio) с 95%-ным доверительным интервалом. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот встречаемости признаков в независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 Пирсона. При создании модифицированной модели стратификации риска смерти применялся пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Полученные данные сравнивались с исходной шкалой с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC, C-статистика). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования выяснено, что как полиморфизм rs4343, так и полиморфизм rs4291 гена ACE ассоциированы с высоким риском смерти в течение трёх лет после ОКС. При этом связь данных вариантов более сильная с кардиоваскулярной летальностью, чем с общей (табл. 3), а выявление больных с сочетанием рискованных генотипов TT полиморфизма

rs4291 и GG полиморфизма rs4343 позволяет ещё с большей достоверностью идентифицировать группу крайне высокого риска смерти в течение трёх лет после ОКС (табл. 4).

Также следует отметить, что статистически значимое снижение активности АПФ наблюдалось только при сочетании генотипов AA и AA (n=38) полиморфизмов rs4343 и rs4291 в сравнении с другими вариантами: 19,8 (14,67-33,74) мкмоль/мин/л против 26,4 (16,14-42,54) мкмоль/мин/л (p=0,042).

Для полиморфизма rs4343, но не для rs4291, гена ACE установлена ассоциация с почечной дисфункцией (ПД). Так, с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² связаны аллель G [ОШ с 95% ДИ: 1,80 (1,04-3,13), $\chi^2=4,44$, p=0,04] и генотип GG/GA [ОШ с 95% ДИ: 5,88 (1,35-25,61), $\chi^2=6,91$, p=0,009]. При этом в общей и аддитивной (тест Кокрана-Армитаджа) моделях наследования наибольший риск в отношении выявления больных с ПД определён у генотипа GA [OR 1,93 (0,85-4,35), $\chi^2=6,92$, p=0,03], несколько меньший – у генотипа GG [OR 1,48 (0,61-3,62)].

Построение ROC-кривых выявило, что сочетание полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE значительно улучшало прогнозирование шкалой GRACE вышеописанных конечных точек в течение трёх лет наблюдения после ОКС. Значения

Рисунок 1. ROC-кривые шкалы GRACE и модели GRACE+ACE при прогнозировании общей летальности в течение 3-х лет после ОКС.

Рисунок 2. ROC-кривые шкал GRACE и GRACE+ACE при прогнозировании кардиоваскулярной летальности в течение 3-х лет после ОКС.

площади под ROC-кривыми при прогнозировании общей летальности (рис. 1) составили, соответственно, для шкал GRACE и GRACE + ACE 0,71 (0,62-0,80) и 0,78 (0,70-0,86) ($p < 0,00001$), при прогнозировании кардиоваскулярной летальности (рис. 2) – 0,72 (0,62-0,81) и 0,81 (0,73-0,88) ($p < 0,00001$).

Деление пациентов на 3 степени риска трёхлетней летальности после выписки из стационара согласно данным, представленным на сайте <http://gracescore.co.uk/risk-stratification>, позволило подтвердить высокую прогностическую ценность исследуемых полиморфизмов (табл. 5).

Так, отсутствие у больных, перенесших ОКС, сочетания генотипов TT и GG при низком риске по шкале GRACE 2.0 ($< 12\%$) свидетельствует о незначительной вероятности развития сердечно-сосудистой смерти в течение трёх лет после ОКС (0,9%), тогда как при сочетании генотипов TT и GG и высокого риска ($> 30\%$) по шкале GRACE 2.0 – каждый второй пациент имел смертельный исход.

В настоящем исследовании установлена самостоятельная неблагоприятная прогностическая значимость, в особенности для кардиоваскулярной летальности, аллелей T и G и генотипов

TT и GG полиморфизмов rs4291 и rs4343, соответственно, в долгосрочном периоде после ОКС. Данных литературы о связи полиморфизма rs4291 с летальностью не найдено. Однако, имеется информация о связи аллеля T полиморфизма rs4291 с артериальной гипертензией [12], гипергликемией [13], которые являются самостоятельными факторами риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Для полиморфизма rs4343 данные литературы также крайне ограничены. В отличие от собственных результатов, в китайской популяции не выявлена ни прогностическая значимость полиморфизма rs4343 при ишемической болезни сердца [7], ни связь генотипа GG и аллеля G с дисфункцией почек [14]. Доказано, что I/D полиморфизм гена *ACE* находится в сильном сцеплении с полиморфизмом rs4343 (аллель G соответствует аллелю D, аллель A – аллелю I) [15]. Это позволяет сопоставить результаты исследований по I/D полиморфизму с полиморфизмом rs4343. Анализ литературы показал, что имеется информация как о неблагоприятной прогностической значимости DD генотипа I/D полиморфизма *ACE* [16], так и об отсутствии таковой у больных ишемической болезнью сердца [17].

Таблица 5

Частота исходов в течение трех лет после ОКС при различном сочетании генотипов полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена *ACE* и риском по шкале GRACE

Конечные точки	Генотипы T+GG	Другие генотипы	ОШ $\pm 95\%$ ДИ для генотипов TT+GG
Низкий риск по шкале GRACE 2.0 ($< 12\%$)			
n=11	n=108		
Смерть от всех причин, n (%)	2 (18,2 $\pm$ 11,6)	4 (3,7 $\pm$ 1,8)	5,8 (0,9-36,3), $p=0,03$, $\chi^2=4,4$
n=11	n=105		
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	2 (18,2 $\pm$ 11,6)	1 (0,9 $\pm$ 0,9)	23,3 (1,9-282,9), $p=0,0006$, $\chi^2=11,9$
Средний риск по шкале GRACE 2.0 (12-30%)			
n=14	n=125		
Смерть от всех причин, n (%)	4 (26,7 $\pm$ 11,4)	8 (6,4 $\pm$ 2,2)	5,3 (1,4-20,7), $p=0,007$, $\chi^2=7,1$
n=14	n=124		
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	4 (26,7 $\pm$ 11,4)	7 (5,6 $\pm$ 2,1)	7,7 (2,1-28,2), $p=0,004$, $\chi^2=8,2$
Высокий риск по шкале GRACE 2.0 ($> 30\%$)			
n=14	n=66		
Смерть от всех причин, n (%)	8 (57,1 $\pm$ 13,2)	13 (19,7 $\pm$ 4,9)	5,4 (1,6-18,4), $p=0,004$, $\chi^2=8,4$
n=12	n=59		
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	6 (50,0 $\pm$ 14,4)	6 (10,2 $\pm$ 3,9)	8,8 (2,2-36,2), $p=0,0008$, $\chi^2=11,3$

Вероятнее всего, вышеописанные эффекты полиморфизмов rs4291 и rs4343 обусловлены изменением уровня и активности АПФ [8]. Тем не менее, единого мнения об ассоциации полиморфизма rs4291 с концентрацией АПФ в настоящее время нет. Имеются данные о связи аллеля А с повышением [18], понижением [19] уровня АПФ, а также об отсутствии таковой [20]. Для аллеля G полиморфизма rs4343 показано как увеличение активности АПФ [21], так и отсутствие связи [22]. Тем не менее, доказано, что аллель D I/D полиморфизма имеет сильную ассоциацию с повышением уровня циркулирующего, внутриклеточного АПФ и АПФ сердечной ткани [23]. В настоящем исследовании установлено, что только у больных с одновременным наличием генотипов AA полиморфизмов rs4343 и rs4291 имела место ассоциация со снижением активности АПФ.

Эффективность шкалы GRACE до настоящего времени остается сомнительной, особенно у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [3, 24]. К тому же шкала GRACE мало изучена в популяции российских больных [25]. В связи с этим многими исследователями производятся попытки её усовершенствования путем добавления новых клинических параметров, биохимических [3, 26, 27] и генетических маркеров [28]. В настоящем исследовании показано значимое повышение прогностической значимости шкалы GRACE для оценки трехлетней летальности после ОКС при дополнительном учёте данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE. Похожих работ в доступной литературе найдено не было. Единственным исследованием, показавшим увеличение эффективности модели прогнозирования GRACE в течение двух лет после ОКС при добавлении в нее полиморфизма G(-308) A гена TNF (фактора некроза опухоли), является работа В.С. Осмоловской [28]. Несомненным преимуществом модифицированной шкалы GRACE является учет совместно с различными клиническими параметрами немодифицируемых (генетических) факторов риска, оказывающих системное влияние на организм.

Заключение

Модификация шкалы GRACE 2.0 добавлением данных о генотипах полиморфизмов rs4291 и rs4343 гена ACE достоверно улучшает прогнозирование летальности в течение трех лет после острого коронарного синдрома.

Литература

- Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики [Интернет]. *Медицина труда, восстановительная и профилактическая медицина*. 2013. Доступно: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf> (дата обращения 12.08.2015).
- Стрельченко ОВ, Чернышев ВМ, Мингазов ИФ. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. *Сборник статистических и аналитических материалов*. Выпуск 14. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2015. 270 с.
- Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *American Heart Journal*. 2013;165(4):441-50. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes a report of

the american college of cardiology: American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

- Зыков МВ, Макеева ОА, Голубенко МВ, Кашталап ВВ, Каретникова ВН, Гончарова ИА, Кулиш ЕВ, Барбараш ЛС, Барбараш ОЛ, Пузырёв ВП. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10(114):13-8. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18.

- Jia EZ, Chen ZH, An FH, Li LH, Li L, Guo CY, Gu Y, Liu Z, Li ZY, Zhu TB, Wang LS, Li CJ, Kong XQ, WZ Ma, Yang ZJ. Relationship of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and phenotypes to mortality in Chinese coronary atherosclerosis patients. *Scientific Reports*. 2014;4:4600. DOI: 10.1038/srep04600.

- Аронов ДМ, Лупанов ВП. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;(1):48-56.

- Farheen S, Basu A, Majumder PP. Haplotype variation in the ACE gene in global populations, with special reference to India, and an alternative model of evolution of haplotypes. *The Hugo Journal*. 2011;5(1-4):35-45. DOI: 10.1007/s11568-011-9153-6.

- Chung CM, Wang RY, Fann CS, Chen JW, Jong YS, Jou YS, Yang HC, Kang CS, Chen CC, Chang HC, Pan WH. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS One*. 2013;8(3):e56119. DOI: 10.1371/journal.pone.0056119.

- Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Steg PG, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425.

- Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, Valladares A, Cruz-López M, Vargas-Alarcón G. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One*. 2013;8(5):e65700. DOI: 10.1371/journal.pone.0065700.

- Irvin MR, Lynch AI, Kabagambe EK, Tiwari HK, Barzilay JI, Eckfeldt JH, Boerwinkle E, Davis BR, Ford CE, Arnett DK. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *Journal of Hypertension*. 2010;28(10):2076-83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833c7a4d.

- Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, Kao SY. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):148-54. DOI: 10.1177/1470320311430989.

15. Abdollahi MR, Huang S, Rodriguez S, Guthrie PA, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR. Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Disease Markers*. 2008;24(1):11-7.
16. Chen YH, Liu JM, Hsu RJ, Hu SC, Harn HJ, Chen SP, Jeng JR, Wu CL, Ho JY, Yu CP. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12:6. DOI: 10.1186/1471-2261-12-6.
17. Ellis KL, Palmer BR, Frampton CM, Troughton RW, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Pilbrow AP, Skelton L, Yandle TG, Richards AM, Cameron VA. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(4):237-44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
18. Zhu X, Chang YP, Yan D, Weder A, Cooper R, Luke A, Kan D, Chakravarti A. Association between hypertension and genes in the rennin-angiotensin system. *Hypertension*. 2003;41(5):1027-34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000068681.69874.cb
19. Villard E, Tiret L, Visvikis S, Rakotovao R, Cambien F, Soubrier F. Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*. 1996;58(6):1268-78.
20. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucacae S, Zwanzger P, Habberger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Möller HJ, Rupprecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(11):1003-15.
21. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):22-31. DOI: 10.1177/1470320312460898.
22. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, Prince JA, Love S, Kehoe PG. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *American Journal of Translational Research*. 2009;1(2):163-77.
23. Kumar A, Vivekanandhan S, Srivastava A, Tripathi M, Padma Srivastava MV, Saini N, Kumar P, Prasad K. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurological Research*. 2014;36(9):786-794. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000335.
24. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, Brosh D, Fuchs S, Battler A, Assali A. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):6-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.
25. Эрих АД. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология*. 2010;(10):11-6.
26. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31-9. DOI: 10.1042/CS20080419.
27. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *American Heart Journal*. 2010;160(1):88-94.
28. Осмоловская ВС. Полиморфизм генов медиаторов системы воспаления и совершенствование оценки риска у больных, перенесших обострение ИБС. М.; 2012. 140 с.

References

1. Oganov RG, Maslennikova G Ya. Cardiovascular diseases at the beginning of the XXI century : medical, social , demographic aspects and ways of prevention [Internet]. *Medicina truda, vosstanovitel'naja i profilakticheskaja medicina*. Available from: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%2013/IV/Oganov.pdf> (cited 2015 Aug 12). (In Russian)
2. Strel'chenko OV, Chernyshev VM, Mingazov IF. Key indicators of the Siberian Federal District public health and health care in 2014. *The collection of statistical and analytical materials*. Issue 14. Novosibirsk : Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2015. 270 p. (In Russian)
3. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *American Heart Journal*. 2013;165(4):441-50. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes a report of the american college of cardiology: American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Goncharova IA, Kulish EV, Barbarash LS, Barbarash OL, Puzyrev VP. The study of RS1800629 (G-308A) polymorphism of the TNF gene in patients with myocardial infarction with elevated ST segment. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):13-8. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18. (In Russian)
7. Jia EZ, Chen ZH, An FH, Li LH, Li L, Guo CY, Gu Y, Liu Z, Li ZY, Zhu TB, Wang LS, Li CJ, Kong XQ, WZ Ma, Yang ZJ. Relationship of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and phenotypes to mortality in Chinese coronary atherosclerosis patients. *Scientific Reports*. 2014;4:4600. DOI: 10.1038/srep04600.
8. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2011;(1):48-56. (In Russian)
9. Farheen S, Basu A, Majumder PP. Haplotype variation in the ACE gene in global populations, with special reference to India, and an alternative model of evolution of haplotypes. *The Hugo Journal*. 2011;5(1-4):35-45. DOI: 10.1007/s11568-011-9153-6.

10. Chung CM, Wang RY, Fann CS, Chen JW, Jong YS, Jou YS, Yang HC, Kang CS, Chen CC, Chang HC, Pan WH. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS One*. 2013;8(3):e56119. DOI: 10.1371/journal.pone.0056119.
11. Fox KA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Steg PG, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425.
12. Martinez-Rodriguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J, Valladares A, Cruz-López M, Vargas-Alarcón G. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One*. 2013;8(5):e65700. DOI: 10.1371/journal.pone.0065700.
13. Irvin MR, Lynch AJ, Kabagambe EK, Tiwari HK, Barzilay JI, Eckfeldt JH, Boerwinkle E, Davis BR, Ford CE, Arnett DK. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study. *Journal of Hypertension*. 2010;28(10):2076-83. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833c7a4d.
14. Su SL, Lu KC, Lin YF, Hsu YJ, Lee PY, Yang HY, Kao SY. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(1):148-54. DOI: 10.1177/1470320311430989.
15. Abdollahi MR, Huang S, Rodriguez S, Guthrie PA, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR. Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Disease Markers*. 2008;24(1):11-7.
16. Chen YH, Liu JM, Hsu RJ, Hu SC, Harn HJ, Chen SP, Jeng JR, Wu CL, Ho JY, Yu CP. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2012;12:6. DOI: 10.1186/1471-2261-12-6.
17. Ellis KL, Palmer BR, Frampton CM, Troughton RW, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Pilbrow AP, Skelton L, Yandle TG, Richards AM, Cameron VA. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(4):237-44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
18. Zhu X, Chang YP, Yan D, Weder A, Cooper R, Luke A, Kan D, Chakravarti A. Association between hypertension and genes in the rennin-angiotensin system. *Hypertension*. 2003;41(5):1027-34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000068681.69874.cb
19. Villard E, Tired L, Visvikis S, Rakotovo R, Cambien F, Soubrier F. Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*. 1996;58(6):1268-78.
20. Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzer P, Habberger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Miyhok B, Möller HJ, Rupprecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(11):1003-15.
21. Zhou TB, Yin SS, Qin YH. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease susceptibility. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):22-31. DOI: 10.1177/1470320312460898.
22. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, Prince JA, Love S, Kehoe PG. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *American Journal of Translational Research*. 2009;1(2):163-77.
23. Kumar A, Vivekanandhan S, Srivastava A, Tripathi M, Padma Srivastava MV, Saini N, Kumar P, Prasad K. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurological Research*. 2014;36(9):786-94. DOI: 10.1179/1743132814Y.0000000335.
24. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitzky I, Ben-Dor I, Brosh D, Fuchs S, Battler A, Assali A. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(1):6-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.
25. Erlikh AD. A Scale for early assessment of risk of death and myocardial infarction during initial hospitalization of patients with acute coronary syndromes (Based on data from the RECORD Registry). *Kardiologiya*. 2010;(10):11-6. (In Russian)
26. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31-9. DOI: 10.1042/CS20080419.
27. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *American Heart Journal*. 2010;160(1):88-94.
28. Osmolovskaya VS. Polymorphism of genes of inflammation mediators system and improving risk assessment in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. M.; 2012. 140 p. (In Russian).

Сведения об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, кардиологическое отделение №1, МБУЗ г. Сочи «Городская больница №4»; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; адрес: Российская Федерация, 354057, г. Сочи, ул. Туапсинская, 1; тел.: +7(918)3062959; e-mail: mvz83@mail.ru.

Кашталап Василий Васильевич, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7 (905)9699631; e-mail: v_kash@mail.ru

Каретникова Виктория Николаевна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар; тел.: +7 (904)3780407; e-mail: Tori1071@mail.ru

Макеева Оксана Алексеевна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(913)8593493; e-mail: oksana.makeeva@nebbiolo.tomsk.ru

Гончарова Ирина Александровна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10; тел.: 8(3822)420956; e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7 (3842) 643308; e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors

Zykov Mikhail Valerevich, Laboratory of the Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002, «City Hospital №4»; Address: 1, Tuapsinskaya Str., Sochi, Russian Federation 354057; Phone: +7 (918) 3062959; e-mail: mvz83@mail.ru

Kashtalap Vasily Vasilievich, Laboratory of the Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (905)9699631; e-mail: v_kash@mail.ru

Karetnikova Viktoriya Nikolaevna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr.,

Kemerovo, Russian Federation 650002; 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo 650002; Phone: +7 (904)3780407; e-mail: Tori1071@mail.ru

Makeeva Oksana Alekseevna, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (913)8593493; e-mail: oksana.makeeva@nebbiolo.tomsk.ru

Goncharova Irina Aleksandrovna, Research Institute of Medical Genetics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (913)8593493; e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Barbarash Olga Leonidovna, Kemerovo State Medical University; Address: 6, Sosnoviy Blvr., Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7 (3842) 643308; e-mail: olb61@mail.ru

Поступила 14.12.2016 г.

Принята к печати 26.04.2017 г.

© ИВАНОВА А. А., МАКСИМОВ В. Н., МАЛЮТИНА С.К., НОВОСЕЛОВ В. П., САВЧЕНКО С. В., ВОЕВОДА М. И.

УДК 616.12-036.886:575.174.015.3

DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, ВЫЯВЛЕННЫХ В СОБСТВЕННОМ ПОЛНОГЕНОМНОМ АССОЦИАТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

А. А. Иванова¹, В. Н. Максимов^{1,3}, С.К. Малютин^{1,3}, В. П. Новоселов^{3,4}, С. В. Савченко^{3,4}, М. И. Воевода^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск 630089, Российская Федерация

²Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090, Российская Федерация

³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

⁴Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск 630087, Российская Федерация

Цель исследования. Поиск и изучение ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) в популяции г. Новосибирска однонуклеотидных полиморфизмов rs13246896 гена HDAC9, rs35089892 гена CAMK2B, которые выявлены как ассоциированные с ВСС в собственном полногеномном ассоциативном исследовании, выполненном на пулированной ДНК.

Материал и методы. Группа ВСС сформирована с использованием критериев внезапной сердечной смерти Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов ($n = 391$, средний возраст $52,9 \pm 9,2$ лет, мужчины – 77,2 %, женщины – 22,8 %). Контрольная группа подобрана по полу и возрасту из банка ДНК международных проектов HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) ($n = 376$, средний возраст $52,4 \pm 8,8$ лет, мужчины – 62,3 %, женщины – 37,7 %). ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС, и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование групп проведено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по собственным методикам.

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий между группами по частотам аллелей и генотипов полиморфизма rs13246896 гена HDAC9. Генотип ТТ полиморфизма rs35089892 гена CAMK2B ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС ($p = 0,018$, ОШ=0,52, 95 % ДИ 0,31-0,89).

Заключение. Полиморфизм rs35089892 гена CAMK2B ассоциирован с ВСС в исследуемой выборке внезапно умерших жителей г. Новосибирска.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs13246896, HDAC9, rs35089892, CAMK2B, GWAS.

Для цитирования: Иванова АА, Максимов ВН, Малютин СК, Новоселов ВП, Савченко СВ, Воевода МИ. Исследование ассоциации с внезапной сердечной смертью новых молекулярно-генетических маркеров, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):29-34. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-29-34

THE STUDY OF ASSOCIATION WITH SUDDEN CARDIAC DEATH OF NEW MOLECULAR-GENETIC MARKERS DETECTED IN OWN FULL GENOME ASSOCIATIVE RESEARCH

A. A. Ivanova¹, V. N. Maksimov^{1,3}, S. K. Malyutina¹, V. P. Novoselov⁴, S. V. Savchenko^{3,4}, M. I. Voevoda^{1,2}

¹Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk 630089, Russian Federation

²Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630090, Russian Federation

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

⁴Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination, Novosibirsk 630087, Russian Federation