

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю.

Роль наследственности в развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда известна, однако механизмы ее реализации до сих пор не изучены. Многочисленные исследования генов-кандидатов, ответственных за синтез белков, вовлеченных в патогенез атеросклероза, участвующих в регуляции гемостаза, воспалительных реакций, не принесли ощутимого успеха. Основной проблемой этих исследований был крайне низкий уровень воспроизводимости полученных результатов. Исследование полного генома человека открыло новые перспективы в изучении этого вопроса. В настоящем обзоре освещены имеющиеся на сегодняшний день данные и направления дальнейшего научного поиска.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, Красноярск, Россия.

Шестерня П. А.* – доцент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В. А. – профессор внутренних болезней № 1, Никулина С. Ю. – заведующая кафедрой внутренних болезней № 1.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): shesternya75@mail.ru, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 4-9

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, предикторы, полиморфизмы.

Рукопись получена 18.01.2012

Принята к публикации 24.01.2012

На протяжении длительного времени ССЗ занимают печальное лидерство среди причин смертности в развитых странах мира и по прогнозам будут сохранять его в ближайшие десятилетия [1, 2]. В настоящее время каждая третья смерть в Европе происходит по причине ССЗ [3]. В России, несмотря на некоторое снижение смертности от ССЗ в последние годы, когда интенсивные показатели (на 100 000 населения) в 2003 г. составляли 927,5, а в 2010 г. – 805,9, уровень последнейкратно превышает европейский и удельный вес в структуре общей смертности и составляет более 50% [4, 5].

В структуре смертности от ССЗ первое место занимает инфаркт миокарда (ИМ). В 2002 году ВОЗ были выделены шесть основных факторов риска ИМ [6]. Позже в крупном международном исследовании INTERHEART были выделены 9 определяющих факторов, ответственных за 90% риска ИМ: дислипидемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, депрессия), гиподинамия, злоупотребление алкоголем, низкое потребление овощей и фруктов. В этом же исследовании семейный анамнез был выделен в качестве независимого фактора риска ИМ. При этом его предикторная роль не зависела от возраста, пола, этнических, географических, социально-экономических и традиционных факторов риска [7]. Логическим продолжением этой работы было более детальное изучение роли наследственности в патогенезе ИМ [8]. Авторами впервые была проведена попытка оценить генетический «вклад» каждого из родителей. Результаты представлены в таблице 1.

Очевидно, что отягощенный семейный анамнез – один из основных факторов риска ССЗ. Европейские и Российские рекомендации уже сейчас гласят об обязательном учете этой информации при определении мероприятий по профилактике ИМ [9, 10].

Однако активный поиск молекулярных механизмов, объясняющих наследственную предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ, длительное время оставался безуспешным [11]. Работы, связанные с генетикой ИМ, выполнялись, в основном, в рамках ассоциативных исследований, в которых для анализа, как правило, отбирались гены-кандидаты, ответственные за синтез известных белков, вовлеченных в патогенез атеросклероза, участвующих в регуляции гемостаза, воспалительных реакций и др. В тысячах опубликованных работ содержатся указания на связь тех или иных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием ИМ. Однако, по данным мета-анализа, лишь небольшое количество генов, главным образом связанных с метаболизмом холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), оказалось достоверно ассоциировано с риском ИМ [12]. Данные представлены в таблице 2.

Многочисленные молекулярно-генетические исследования, опубликованные в нашей стране, также были посвящены изучению полиморфизмов в функционально значимых генах, принимающих участие в процессах, связанных с патогенезом ИБС: обмене липидов [16, 17, 18], тромбообразовании [19, 20, 21], эндотелиальной дисфункции [22, 23, 24], регуляции ренин-ангиотензиновой системы [16, 25], воспалительных реакций [26].

Основной проблемой этих исследований был крайне низкий уровень репликации полученных результатов. Ограничения в изучении не воспроизводимых генов – кандидатов, вероятнее всего, были обусловлены чрезвычайной изменчивостью человеческого генома. Для анализа отбирались только определенные ОНП в функционально значимых генах, а остальные участки ДНК, которые могли оказывать влияние на транскрипционном или других уровнях

Таблица 1

Риск развития ИМ при наличии «отягощенного» семейного анамнеза в исследовании INTERHEART

Наличие ИМ в анамнезе	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал (ДИ) 95%
У одного из родителей в возрасте старше 50 лет	1,67	1,55–1,81
У одного из родителей в возрасте моложе 50 лет	2,36	1,89–2,95
У обоих родителей в возрасте старше 50 лет	2,90	2,30–3,66
У обоих родителей: у одного в возрасте моложе 50 лет и у одного старше 50 лет	3,26	1,72–6,18
У обоих родителей в возрасте моложе 50 лет	6,56	1,39–30,95

на функциональные характеристики белка, исключались из анализа. Кроме того, многие из исследованных выборок были гетерогенны и недостаточны по объему с точки зрения статистики.

В дальнейшем была разработана новая научная стратегия. Изначально, на первой ступени, проводились полногеномные исследования сибсов. Изучение сибсов методологически основывалось на том, что сибсы, наряду со сходным фенотипом, с большой вероятностью будут иметь в своем генотипе определенные гены, ответственные за развитие болезни. Эта вероятность должна была составлять не менее 50%. В некоторых исследованиях действительно были найдены хромосомные локусы, ответственные за развитие ИБС и ИМ, однако точная идентификация основных мутаций была затруднительна [27]. Крайне редко ИМ наследуется по аутосомно-доминантному типу [28]. В семьях, где наследование происходит по законам Менделя, в определении мутаций был более успешен сцепленный анализ – в частности, семейной гиперхолестеринемии [29, 30]. Проведение сцепленного анализа в семьях с ИБС ограничивалось высокой частотой заболевания в целом в популяции. Большое количество «фенокопий» определенно могли быть вызваны не одним единственным геном, а гораздо большим числом причин.

Определенный переворот в генетических исследованиях произошел с секвенированием 3 – миллиардной пары человеческих геномов. В результате был создан полный каталог ОНП человека, и началось изучение взаимосвязей (неустойчивых сцеплений)

между расположенными рядом ОНП. Благодаря развитию технологии генотипирования стали доступны полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association – GWA). Исследования GWA не требовали изучения больных внутри семей, более того – работали с гораздо лучшей статистической достоверностью на больших выборках случай/контроль, чем на больных, не связанных между собой родством.

В 2007 году независимо друг от друга были опубликованы результаты трех полногеномных ассоциативных исследований в европейской популяции, в которых на хромосоме 9 p21.3 были идентифицированы локусы, связанные с риском развития ИМ [31, 32, 33]. Позже роль хромосомной области 9 p21.3 была подтверждена в результате мета-анализа [34] и в других этнических группах – Южной Кореи [35], Японии [36, 37], Индии [38], Пакистане [39].

В последующих GWA – исследованиях список локусов, связанных с риском ИБС и ИМ, существенно расширился. На рисунке 1 представлены известные на сегодняшний день локусы генома, ассоциация которых с ИБС и ИМ доказана в европейской популяции.

В обобщенном виде полученные генетические данные, влияющие на развитие ИБС и ИМ, выглядят следующим образом.

- Наиболее строгий и достоверный генетический предиктор развития ИМ, известный к настоящему моменту, локализован в хромосоме 9 p21.3. Каждая аллель риска из локуса этой хромосомы

Таблица 2

Риск развития ИМ и гены, участвующие в метаболизме ЛПНП

	Частота аллеля «высокого риска» в европейской популяции, %	Относительный риск (ОР) аллеля на развитие ИМ	P	Ссылка
PCSK9 Протеин конвертаза субтилизин / кексин типа 9	96	1,5	0,0003	13
Apo E Аполипопротеин E	2,8	1,29	0,0001	13
LDLR Рецептор к липопротеидам низкой плотности	11	1,18	0,0001	14
Apo B Аполипопротеин B	33	1,1	0,004	15

Таблица 3

ОНП, ответственные за риск развития ИБС и ИМ, по данным GWA исследований

Хромосома, локус	ОНП	Относительный риск (ОР) аллеля в развитии ИМ		Механизм	Ссылка
1p13.3	rs599839	1.13 (1.08–1.19)	PSCR1, CELSR2, SORT1, MYBPHL	ЛПНП	33, 44
1q41	rs3008621 rs17465637	1.10 (1.04–1.17)	MIA3	неизвестен	33, 44, 45
2q33	rs6725887	1.17 (1.11–1.23)	WDR12, ALSC2R13	неизвестен	42
3q22.3	rs9818870	1.15 (1.11–1.19)	MRAS	неизвестен	42
6p24	rs12526453	1.13 (1.08–1.17)	PHACTR1	неизвестен	45
6q22	rs619203	1.40 (1,16–1,58)	ROS1	неизвестен	46
6q26–27	rs2048327 rs3127599 rs7767084 rs10755578	1.20 (1.13–1.28)	SLC22A3, LPAL2, LPA	Липопротеин А	47
9p21.3	rs1333049 rs10757278	1.20 (1.16–1.25)	MTAP, CDKN2A, CDKN2B, ANRIL	неизвестен	31, 32, 33, 48
10q11	rs501120	1.11 (1.05–1.18)	SDF1	неизвестен	33, 44
12p13	rs1376251		TAS2R50	неизвестен	46
12q24	rs11065987	1.14 (1.10–1.19)	SH2B3	неизвестен	49
12q24.3	rs2259816	1.08 (1.05–1.11)	HNF1A, C12orf43	неизвестен	42
19p13	rs4804611	1.58 (1,21–1,76)	ZNF627	неизвестен	46
21q22	rs9982601	1.19 (1.14–1.27)	SLC5A3, MRPS6, KCNE2	неизвестен	45

увеличивает угрозу возникновения ИМ на 10–30% независимо от того, положителен семейный анамнез или нет. При этом расположен данный локус в регионе без генов, кодирующих известные на сегодняшний день белки. Считается, что в этом локусе содержится некодирующая регуляторная РНК (ANRIL). ANRIL экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом [40]. В работе Jarinova et al. сохранение секвенции в пределах 9p21.3 локуса коррелировало с активностью гена-усилителя в гладкомышечной оболочке аорты [41]. В отношении ИБС можно предполагать, что выявленная экспрессия данного участка генома представляет собой сверхрегулирование генов, модулирующих клеточную пролиферацию у носителей аллелей риска и приводящих к развитию ИБС [12].

- Еще один пример нового «игрока» в патогенезе ИМ – локусы на хромосоме 3q22.3, охватывающие гомолог гена мышечного онкогена RAS (MRAS) [42]. M-ras белок принадлежит ras – суперсемейству гуанозинтрифосфат-связанных белков и широко представлен во многих тканях, но с наиболее высокой экспрессией в сердечно-сосудистой системе, особенно в сердце. Результаты экспериментальных работ предполагают вероятную роль M-ras в передаче сигналов молекулярного притяжения, имеющего значение в развитии ИБС [43].

- Только 2 из всех хромосомных областей, отвечающих за риск ИБС и ИМ, затрагивают традиционные факторы риска. Таким образом, большинство новых локусов влияют на риск болезни через неизвестные до настоящего времени механизмы.

- В дополнение к риску ИМ некоторые хромосомные локусы затрагивают и другие фенотипы, не связанные с ИМ. В частности, описана ассоциация локуса ANRIL на 9 p21.3 хромосоме с развитием сахарного диабета [40]. В настоящее время не ясно, какими механизмами может быть объяснена эта, своего рода, плейотропия.

- Генетический риск независим от риска, выявленного из положительного семейного анамнеза, то есть молекулярно-генетическая информация для прогнозирования риска идет независимо от всех традиционных факторов риска, включая отягощенную наследственность.

- Все идентифицированные в настоящее время аллели риска являются относительно частыми. Например, у европейца вероятность нести одну или две аллели риска в хромосоме 9p21.3 составляет 50% и 25%, соответственно. Таким образом, только 25% населения Европы свободны от этого генетического фактора риска ИМ. Фактически же все люди несут переменное число аллелей риска от различных генов.

В таблице 3 представлены известные в настоящее время полиморфизмы и локусы, ассоциированные с развитием ИМ, полученные на европейской и американской популяциях.

Изучение генетических аспектов ИМ невозможно без учета морфологического субстрата заболевания. Влияние генетических предикторов на тяжесть коронарного атеросклероза изучалось в канадском исследовании Ottawa Heart Genomics Study. Пациенты делились на 2 подгруппы – ранней ИБС (до 55 лет – у мужчин и 65 лет – у женщин), имевшие, как мини-

мум, одно 50% сужение коронарной артерии (КА) и поздней ИБС, в которую включались пациенты более старшего возраста. Оценка ангиограмм проводилась по модифицированным индексам Gensini и Duke. Достоверно была установлена ассоциация ОНП *rs1333049* хромосомы 9 p21.3 с тяжестью поражения КА в обеих подгруппах. Относительный риск трех – сосудистого поражения на каждый аллель риска был 1,45 (95% ДИ 1,18–1,79) в подгруппе ранней ИБС и 1,70 (95% ДИ 1,35–2,14) – в подгруппе поздней ИБС [50].

Подобные результаты были получены в отношении другого ОНП *rs10757278* того же локуса хромосомы 9 p21.3 у 3492 больных ИБС [48]. Ангиографическая тяжесть поражения КА достоверно возрастала в зависимости от наличия каждого из аллелей риска. Относительный риск значимого (>50%) поражения одного сосуда был 1,25 (95% ДИ 1,08–1,45), многососудистого поражения – 1,32 (95% ДИ 1,13–1,54), поражения ствола левой КА – 1,36 (95% ДИ 1,10–1,68) на каждый аллельный вариант. Полиморфизм *rs10757278* также достоверно ассоциировался с тяжестью поражения по интегральным индексам тяжести атеросклероза КА (модифицированным индексам Gensini и Sullivan). Однако авторы этого исследования пошли дальше – у 308 пациентов были проведены повторные коронарограммы в отдаленном периоде наблюдения, который составил 4,5 года. Гомозиготы по аллели риска имели втрое более быстрые темпы прогрессирования атеросклероза КА (ОР 3,42; 95% ДИ 1,54–7,60), а у носителей только одного аллеля риска темпы прогрессирования атеросклероза удваивались (ОР 2,51; 95% ДИ 1,26–4,99).

С клинической точки зрения основным смыслом использования геномной информации является прогнозирование риска и первичная профилактика ИБС, где, в свою очередь, уже используются стандартные факторы риска. Эти факторы риска в значительной степени обусловлены прогнозирующей информацией возраста и пола и дают краткосрочные прогнозы. Очевидно, что у мужчины 70 лет более высокий риск ИМ в ближайшие 10 лет, нежели у молодой женщины, независимо от того, какое генетическое бремя риска у них имеется. Поэтому в реальной практике вопрос ставится иначе – какое значение генетические факторы будут иметь в уточнении прогноза риска, например, у двух мужчин средних лет, для стратегии будущих профилактических и лечебных мер.

Для решения этих задач необходимо проведение крупных проспективных исследований с жесткими конечными точками. В крупном итальянском национальном проекте, проходившем в 2 два этапа, изучались генетические предикторы отдаленных исходов ИМ. На первом этапе в исследование случай-контроль было включено более 1,5 тысяч больных с пер-

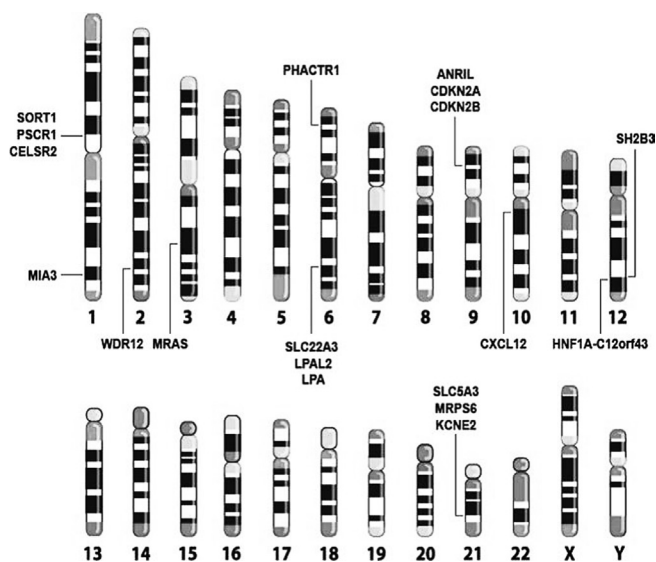


Рис. 1. Хромосомный набор человека (схема). Генетические локусы, ассоциированные с развитием ИБС и ИМ в европейской популяции.

вым ИМ в возрасте до 45 лет [51]. Наличие аллеля риска *rs1333040* хромосомы 9 p21.3 достоверно ассоциировалось с ранним развитием раннего ИМ. На втором этапе все выписанные пациенты наблюдались от 8 до 11,8 лет. В итоге было оценено 16 599 пациенто-лет. Отдаленный прогноз собран у 1434 человек (95%). Комбинированная конечная точка, включающая кардиальную смерть, повторный ИМ и коронарную реваскуляризацию, достоверно ассоциировалась с аллелем риска. Наибольший вклад в комбинацию конечных точек был у повторных коронарных реваскуляризаций, которые проводились в течение периода наблюдения чаще как в группе гетерозигот (ОР 1,39; 95% ДИ 1,17–1,63), так и гомозигот, по аллелю риска (ОР 1,90; 95% ДИ 1,36–2,65).

Основной вопрос, который должен решаться в предстоящих исследованиях – обработка и интеграция информации о множестве вариантов риска, чтобы вычислить максимально полный генетический риск. Традиционный подход, суммирующий число аллелей риска, подобно количественной оценке уровней холестерина, в данном случае не приемлем, поскольку он не учитывает тот факт, что биологические механизмы в различных локусах так же, как и в их воздействии на риск, будут различны.

Очевидно, что генетический вклад, который, согласно проведенным исследованиям, доказан как статистически независимый предиктор ИБС и ИМ, испытывает определенное воздействие окружающей среды, чтобы реализоваться. Развитие заболевания является результатом такого взаимодействия, а его изучение будет жизненно важно для получения наиболее полной информации относительно генетической предрасположенности к ИБС. Для проведения таких исследований нужны сложные алгоритмы, учи-

тывающие взаимодействия с традиционными факторами риска, в том числе и образом жизни. Это будет обеспечивать надежную оценку генетического риска, который несет человек.

Последнее обстоятельство является принципиальным, так как определяет неправомочность категоричной трансформации на российскую популяцию генетических закономерностей и особенностей патогенеза, установленных при изучении популяций, проживающих в иных географических зонах и существенно разных условиях.

В связи с этим, важным направлением генетических исследований на российской популяции является проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа в других странах. В нашей стране подобные работы, к сожалению, пока единичны [52, 53].

Но для того, чтобы использовать новую генетическую информацию с целью лечения или профилактики ИБС, необходимо будет понять функции генов в связанных с болезнью локусах и механизмы, через

которые реализуется риск. Как было упомянуто ранее, большинство генов, обнаруженных к настоящему моменту, не вписывается в клише традиционных механизмов риска.

В настоящее время глобальный консорциум (CARDIoGRAM) занимается анализом информации всего генома более 20 000 случаев ИБС и более 60 000 случаев контроля. Предпринимаются также усилия для объяснения роли редких вариантов, объединенных в проект 1000 геномов. Продолжаются полногеномные исследования, изучающие традиционные факторы риска ИБС, включая дислипидемию, гипертонию, сахарный диабет, курение и избыточный вес. Эти данные должны быть объединены с локусами, связанными непосредственно с риском ИБС и ИМ, чтобы получить полную картину. Очевидно, что подобное разнообразие новой информации относительно наследственных аспектов ИБС и факторов риска последней открывает много новых возможностей для научного исследования.

Литература

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006; 3: e442.
- Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2006; 113: e85–151.
- European Cardiovascular Disease Statistic, 2000 edition. British heart Foundation.
- Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardio-vascular diseases in Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 10 (4): 4–9. Russian (Оганов Р.Г. Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (4): 4–9.)
- Shalnova S.A., Deev A.D. The mortality trend in Russia at beginning of XXI century official data. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6): 5–10.)
- World Health Organization. The world health report 2002 – reducing risk, promoting healthy life. Geneva, 2002.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937–952.
- Chow CK, Islam S, Bautista L et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 619–627.
- Cardiovascular prevention. Russian recommendation. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 6 (Suppl.2) 64p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. № 6. Приложение 2. 64 с.)
- Graham I, Atar D, Borch-Jonsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2375–2414.
- Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 2007; 96: 1–7.
- Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J*, 2010; 31 (8): 918–925.
- Kathiresan S, Melander O, Anefski D et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1240–1249.
- Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian Randomisation study. *PLoS One*, 2008; 3: e2986.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*, 2008; 40: 161–169.
- Malygina N.A., Kostomarova I.V., Melentiev I.A. et al. Molecular-genetics markers for clinical prognosis of ischemic heart disease in old patients. *Russ J Cardiol* 2009; 78 (4): 68–72. Russian (Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. *Российский кардиологический журнал* 2009; 78 (4): 68–72.)
- Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Yanus V.M. et al. Coronary angiography results and genetic markers in patient with CAD. *Heart* 2009; 8 (1): 38–43. Russian (Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Янус В.М. и др. Сопоставление результатов ангиографии коронарных артерий и генетических маркеров у пациентов с ИБС. *Сердце* 2009; 8 (1): 38–43.)
- Pardo Perales G.D., Voitovich A.N., Bogdanova M.A. et al. Polymorphisms L55M and Q192R of paraoxanase 1 gene in patient with coronary heart disease and different age and gender. *Arterial hypertension* 2009; 15 (1): 97–102. Russian (Пардо Пералес Г.Д., Войтович А.Н., Богданова М.А. и др. Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксаназы 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (1): 97–102.)
- Gonchar A.L., Mosse I.B., Ivanov A.A. et al. Polymorphisms of the hemostasis genes and its role in myocardial infarction development. *Arterial hypertension* 2009; 15 (4): 466–469. Russian (Гончар А.Л., Моссе И.Б., Иванов А.А. и др. Полиморфные варианты генов системы тромбообразования и их роль в развитии инфаркта миокарда. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (4): 466–469.)
- Pavlova T.V., Polyakov V.P., Duplyakov D.V. et al. The distribution of some hemostasis genes polymorphisms in patient with coronary heart disease. *Cardiology* 2009; 4: 9–13 Russian (Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В. и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2009; 4: 9–13.)
- Pchelina S.N., Sirotkina O.V., Sheidina A.M. et al. Genetic risk factors of myocardial infarction in young man in North-Western region of Russia. *Cardiology* 2007; 7: 29–34. Russian (Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология* 2007; 7: 29–34.)
- Grigorieva L.V., Fedorova S.A., Mustafina O.E. et al. VNTR-polymorphism of intron 4 gene of eNOS and its association with myocardial infarction in Yakut population. *Medical genetic* 2006; 5 (11): 40–44. Russian (Григорьева Л.В., Федорова С.А., Мустафина О.Е. и др. VNTR-полиморфизм интрона 4 гена эндотелиальной синтетазы оксида азота и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда в якутской популяции. *Медицинская генетика* 2006; 5 (11): 40–44.)
- Kosyankova T.V., Puzyrev K.V. NO-synthetases polymorphisms: investigation in Siberian population and in patient with cardio-vascular disease. *Bulletin of Siberian Branch of RAMS* 2003; 107 (1): 6–11. Russian (Косьянкова Т.В., Пузырев К.В. Полиморфизм генов синтетаз азота: исследование в сибирских популяциях и у больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень СО РАМН* 2003; 107 (1): 6–11.)
- Popova L.V., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. et al. Clinical characteristics of myocardial infarction and polymorphisms of gene e-NOS. *Clinical medicine* 2008; 4: 32–35. Russian (Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. и др. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтетазы. *Клиническая медицина* 2008; 4: 32–35.)

25. Devrishbekova Z.M., Ivanchenko D.N., Katelnitskaya L.I. Genetic risk factors of myocardial infarction. Disease prevention and health strengthening 2008; 2: 9–12. Russian (Девришбекова З.М., Иванченко Д.Н., Кательницкая Л.И. Генетически обусловленные факторы риска развития инфаркта миокарда. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2008; 2: 9–12.)
26. Konenkov V.I., Rakova I.G., Maksimov V.N. et al. Allel polymorphisms of pro-and anti-inflammation genes in patient with myocardial infarction in Europeans mens. Bulletin of Siberian Branch of RAMS 2006; 120 (2): 56–62. Russian (Коненков В.И., Ракова И.Г., Максимов В.Н. и др. Аллельный полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов при инфаркте миокарда в европеоидной популяции мужчин. Бюллетень СО РАМН 2006; 120 (2): 56–62.)
27. Samani NJ, Burton P, Mangino M et al. A genomewide linkage study of 1,933 families affected by premature coronary artery disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study. Am J Hum Genet, 2005; 77: 1011–1020.
28. Mayer B, Fischer M, Erdmann J et al. Identification of rare forms of autosomal dominant heritability of myocardial infarction. Circulation, 2002; 106: II–290.
29. Meshkov A.N., Stambolskiy D.V., Nikitina L.A. et al. Genetic risk factors of ischemic heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. Cardiology 2005; 7: 10–14. Russian (Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина Л.А. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10–14.)
30. Van der Net JB, Oosterveer DM, Vermissen 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; 29: 2195–2201.
31. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science, 2007; 316: 1491–1493.
32. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science, 2007; 316: 1488–1491.
33. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med, 2007; 357: 443–453.
34. Schunkert H, Gotz 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; 117: 1675–1684.
35. Shen GQ, Li L, Rao S et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. Atheroscl Thromb Vasc Biol, 2008; 28: 360–365.
36. Hinojara K, Nakajima T, Takahashi M et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. J Hum Genet, 2008; 53: 357–359.
37. 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; 72: 1213–1217.
38. Maitra A, Dash D, John S et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians. J Genet, 2010; 88: 113–118.
39. Saleheen D, Alexander M, Rasheed A et al. Association of the 9p21.3 locus with risk of first-ever myocardial infarction in Pakistanis: case-control study in South Asia and updated meta-analysis of Europeans. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 30: 1467–1473.
40. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. Hum Mol Genet, 2008; 17: 806–814.
41. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 29: 1671–1677.
42. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. Nat Genet, 2009; 41: 280–282.
43. Yoshikawa Y, Satoh T, Tamura T et al. The M-Ras-RA-GEF-2-Rap1 pathway mediates tumor necrosis factor-alpha dependent regulation of integrin activation in splenocytes. Mol Biol Cell, 2007; 18: 2949–2959.
44. Samani NJ, Deloukas P, Erdmann J et al. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 29: 774–780.
45. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet, 2009; 41: 334–341.
46. Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. Am Heart J, 2007; 154 (5): 969–975.
47. Tregouet DA, Konig IR, Erdmann J et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. Nat Genet, 2009; 41: 283–285.
48. Patel RS, Su S, Neeland IJ et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. Eur Heart J, 2010; 31: 3017–3023.
49. Soranzo N, Spector TD, Mangino M. et al. A genomewide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. Nat Genet, 2009; 41: 1182–1190.
50. Dandona S, Stewart AFR, Chen L et al. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 2010; 56: 479–486.
51. Adrissino D, Berzuini C, Merlini PA et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2011; 58 (4): 426–434.
52. Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. et al. Polymorphisms obtained in GWA studies and associated with myocardial infarction: verifying in Siberian population. Data of VI Congress of Russian society of medical genetics. Rostov-on-Don. 2010. pp.38–39. Russian (Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Полиморфизмы, ассоциированные с инфарктом миокарда, в полногеномных исследованиях. Проверка на сибирской популяции. Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону. 2010. С. 38–39.)
53. Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. et al. Investigation the relation between myocardial infarction and SNP's associated with myocardial infarction based on GWA data in Russian population. Data of International congress "Cardiology on crossing of the sciences". Tumen. 2010. pp.72–73. Russian (Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Изучение в Российской популяции ассоциации инфаркта миокарда с ОНП, связанными с этим заболеванием по результатам полногеномных исследований. Тезисы международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень. 2010. С. 72–73.)

Genetic aspects of myocardial infarction: problems and perspectives

Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu.

The role of hereditary factors in the development of coronary heart disease and myocardial infarction is known, but the underlying pathogenetic mechanisms remain understudied. Multiple studies of candidate genes (those coding protein synthesis, participating in atherosclerosis pathogenesis, or regulating hemostasis and inflammation) have not been particularly successful. The main problem of these studies has been a very low level of reproducibility of the results obtained. By contrast, whole-genome association studies have provided new perspectives in this research area. This review discusses the modern relevant evidence and new directions for future research.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 4-9

Key words: Myocardial infarction, genetics, predictors, polymorphisms.

Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.