

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛОКУСА 9P21.3 С ТЯЖЕСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ОТДАЛЕННЫМИ ИСХОДАМИ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОЙ КОРОНАРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

П.А. Шестерня*, Г.В. Матюшин, С.Ю. Никулина, А.С. Сергеева

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660093, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Цель. Изучить взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs10757278 и rs1333049 локуса 9p21.3 с тяжестью коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда (ИМ) и исходами в течение двухлетнего периода наблюдения у больных, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включали больных инфарктом миокарда (ИМ) европеоидной расы в возрасте ≤ 65 лет ($n=255$; мужчины 82,7%). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с протоколом. Для оценки степени тяжести поражения коронарного русла помимо стандартного протокола коронарографии в заслепленном режиме производили подсчет количества пораженных сегментов и рассчитывались индексы Gensini и SYNTAX. Период наблюдения после выписки из стационара составил 2 года.

Результаты. Выявлена взаимосвязь генотипов GG rs10757278 и CC rs1333049 локуса 9p21.3 с тяжестью коронарного атеросклероза у больных ИМ [поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), суммарное количество стенозов, индекс Gensini]. Не обнаружено ассоциации полиморфных вариантов локуса 9p21.3 с отдаленными исходами (летальность, повторный ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, повторные ЧКВ, инсульт) у больных ИМ в течение 2 лет после ЧКВ (6, 12, 24 мес). Частота генотипа CC rs1333049 среди перенесших повторный ИМ составила 20% (без повторного ИМ – 27,4%; $p=0,54$); среди больных, повторно госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии – 27,5% (среди не госпитализированных – 26,4%; $p=0,82$); подвергшихся повторным ЧКВ – 24% (без повторных ЧКВ – 27,2%; $p=0,97$); среди умерших – 29,8% (среди выживших – 26,4%; $p=0,76$). Для генотипа GG rs10757278 получены сопоставимые данные: повторный ИМ (да – 18,8%; нет – 26,4%; $p=0,49$); госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (да – 28%; нет – 25,3%; $p=0,42$); повторные ЧКВ (да – 23,7%; нет – 26,3%; $p=0,98$); смерть (да – 28,6%; нет – 25%; $p=0,51$).

Заключение. CC rs1333049 и GG rs10757278 локуса 9p21.3 значимо ассоциированы с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла у больных ИМ. Не выявлено взаимосвязи между генотипами ОНП локуса 9p21.3 с отдаленными исходами ЧКВ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, rs10757278, rs1333049, локус 9p21.3, атеросклероз, прогноз, чрескожные коронарные вмешательства.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):241–246

Impact of locus 9p21.3 single nucleotide polymorphisms on coronary atherosclerosis severity and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patient with myocardial infarction

P.A. Shesternya*, G.V. Matyushin, S.Yu. Nikulina, A.S. Sergeeva

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Aim. To investigate association between 9p21.3 locus single nucleotide polymorphisms (SNPs) and coronary atherosclerosis severity and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. A total of 255 Caucasian patients (211 male, 44 female; aged up to 65 years, on the average 52.56 ± 7.98 years) with MI were recruited into the study from 01.01.2009 to 30.06.2010. All participants were included into the study after written informed consent. Genome DNA was extracted from leukocytes of venous blood by the phenol-chloroform extraction method. Two SNPs rs10757278 and rs1333049 (locus 9p21.3) were tested by real-time polymerase chain reaction (PCR) according to protocol (probes TaqMan, Applied Biosystems, 7900HT). The coronary angiograms were reviewed by independent angiographers who were blinded to the results of the genotyping (Philips Allura Xper FD10). The total number of lesions, Gensini score and SYNTAX score were derived. Follow-up lasted two years.

Results. Locus 9p21.3 genotypes CC rs1333049 and GG rs10757278 demonstrated a direct strong association with severity of coronary atheromatous burden (left main coronary artery stenosis, total number of lesions, Gensini score). There are not influence of locus 9p21.3 on mortality, recurrent MI, hospitalization due to unstable angina, repeated PCI, stroke during follow-up period (6, 12, 24 months). Frequency of the genotype CC rs1333049 among patients with recurrent MI was 20% (without recurrent MI – 27.4%; $p=0.54$); with hospitalization due to unstable angina – 27.5% (without hospitalization – 26.4%; $p=0.82$); with repeated PCI – 24.0% (without repeated PCI – 27.2%; $p=0.97$); among died patients – 29.8% (among survived ones – 26.4%; $p=0.76$). Frequencies of the genotype GG rs10757278 were similar: recurrent MI (yes – 18.8%; no – 26.4%; $p=0.49$); hospitalization due to unstable angina (yes – 28%; no – 25.3%; $p=0.42$); repeated PCI (yes – 23.7%; no – 26.3%; $p=0.98$); death (yes – 28.6%; no – 25%; $p=0.51$).

Conclusion. Locus 9p21.3 genotypes CC rs1333049 and GG rs10757278 revealed significant association with severity of coronary atheromatous burden in patients with MI. There was no relationship between these genotypes of locus 9p21.3 SNPs and long-term PCI outcomes.

Key words: myocardial infarction, single nucleotide polymorphism, rs10757278, rs1333049, locus 9p21.3, atherosclerosis, forecast, percutaneous coronary intervention.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):241–246

*Автор ответственный за переписку: shesternya75@mail.ru

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 КрaсГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, Институт последипломного образования КрaсГМУ

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 КрaсГМУ

Сергеева Анна Сергеевна — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Институт последипломного образования КрaсГМУ

В течение длительного времени активный поиск молекулярных механизмов, объясняющих наследственную предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), оставался безуспешным. Переворот в изучении генетики ИБС произвело секвенирование полного генома и проведение крупных полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study — GWAS). Начиная с 2007 г., когда впервые была идентифицирована роль

локуса 9p21.3 в развитии ИМ у европейцев, эти данные были подтверждены в различных популяциях, включая и Россию [1, 2]. В последующем было выявлено несколько десятков новых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с развитием ИБС [3, 4]. Однако наиболее строгим и достоверным генетическим предиктором ИБС и ИМ, известным к настоящему времени, остается небольшой участок генома (размером около 58kb), расположенный на коротком плече 9 хромосомы (локус 9p21.3). Отсутствие в этом регионе генов, ответственных за синтез известных белков, существенно затрудняет интерпретацию взаимосвязи локуса 9p21.3 с ИБС. Установлено, что в локусе 9p21.3 содержится некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК ANRIL). Существует предположение, что данный участок генома влияет на клеточную пролиферацию и может приводить к дестабилизации ИБС [5]. Обсуждается также вопрос о влиянии локуса 9p21.3 на целостность атеросклеротической бляшки [6]. Однако механизм реализации феномена данного участка генома остается неизвестным до сих пор.

Научный поиск был направлен также на выявление ассоциации полиморфных вариантов локуса 9p21.3 с тяжестью и характером атеросклеротического поражения коронарного русла. Имеются данные о взаимосвязи аллеля риска *G rs10757278* с многососудистым и проксимальным типом поражения коронарных артерий (КА), стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [7]. В крупном канадском исследовании Ottawa Heart Genomics Study ассоциация с тяжестью поражения КА была выявлена для другого ОНП данного локуса *rs1333049* [8].

Определенный итог подведен в недавно опубликованном крупнейшем мета-анализе, объединившем более 20 исследований, направленных на изучение роли локуса 9p21.3. При анализе клинических и ангиографических данных авторами сделан вывод об ассоциации локуса 9p21.3 именно с тяжестью коронарного атеросклероза, а не с развитием ИМ [9]. Более того, отмечена взаимосвязь локуса 9p21.3 не только со степенью выраженности, но и темпы прогрессирования коронарного атеросклероза [7, 10, 11]. Имеются данные о большей частоте повторных ИМ, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) у носителей генотипа риска [6, 11]. Опубликованных работ, посвященных изучению взаимосвязи генетического маркера коронарного атеросклероза — локуса 9p21.3 с отдаленными исходами у больных, перенесших ЧКВ, нами не найдено.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ОНП *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9p21.3 с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с ИМ и исходами после проведенной ЧКВ в течение двухлетнего периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 255 больных, госпитализированных с диагнозом ИМ в крупнейшие кардиологические центры г. Красноярск: в Городскую клиническую больницу №20 им. И.С. Берзона и Краевую клиническую больницу в период с 01.01.2009 по 30.06.2010 гг. и удовлетворяющих критериям включения.

Критерии включения: 1) верифицированный диагноз ИМ; 2) возраст ≤65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя на приборе AB 7900HT (зонды TaqMan, Applied Biosystems). В исследовании изучались два ОНП, расположенные в локусе 9p21.3 — *rs10757278* и *rs1333049*.

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате Philips Allura Xper FD10. Помимо стандартного протокола полипроекционной коронарографии, всем больным для оценки степени тяжести поражения коронарного русла в заслепленном режиме производился подсчет количества пораженных сегментов КА и рассчитывались индексы Gensini и SYNTAX.

Подсчет количества стенозов основывался на суммировании гемодинамически значимых (>50% просвета) стенозов в десяти сегментах коронарного русла [ствол ЛКА, проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий — огибающей ветви (ОВ), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА и правой коронарной артерии (ПКА)].

В индексе Gensini учитывались пятнадцать сегментов коронарного русла, к вышеперечисленным добавлялись септальная, первая и вторая диагональные ветви (ДВ) передней нисходящей артерии, ветвь тупого края (ВТК), задненисходящая артерия. Существенным преимуществом индекса Gensini является учет функциональной значимости каждого стеноза. Сужению просвета до 25% присваивался 1 балл, 25–50% — 2, 50–75% — 4, 75–90% — 8, 90–99% — 16, полной окклюзии — 32 балла. Затем полученное значение умножалось на коэффициент от 0,5 до 5 в зависимости от локализации данного стеноза. При наличии нескольких стенозов полученные значения для каждого из них суммировались [12].

Для расчета индекса SYNTAX использовались не только величина и локализация, но и протяженность стеноза,

наличие кальциноза КА, мышечных мостиков и др. Другой отличительной особенностью шкалы SYNTAX является учет острой тромботической окклюзии без наличия атеросклеротических изменений в сосуде. Сумма баллов ≤ 22 отражает наименее тяжелое, 23–32 балла — среднее и ≥ 33 баллов — тяжелое поражение коронарного русла [13].

Период наблюдения за пациентами составил 2 года. В течение этого периода трижды (через 6, 12, 24 мес) оценивались первичные конечные точки: летальность, повторный ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повторная ЧКВ, инсульт. Случаи повторных ИМ и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии при анализе объединялись в комбинированную конечную точку: эпизод острого коронарного синдрома (ОКС).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки степени риска по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом доверительных интервалов.

Результаты

Возраст больных составил от 22 до 65 лет (средний возраст $52,56 \pm 7,98$ лет). Среди участников было 211 (82,7%) мужчин и 44 (17,3%) женщин. Клинико-демографическая характеристика больных приведена в табл. 1.

По тяжести поражения коронарного русла пациенты были разделены на имевших одно-, двух- и трехсосудистое поражение КА. У 10 (3,9%) пациентов были выявлены интактные КА, в 8 (3,1%) случаях найдена тромботическая окклюзия без атеросклеротических изменений в КА (табл. 1). Пациенты без атеросклеротических изменений КА были исключены из дальнейшего статистического учета. В случае наличия чрескожных коронарных вмешательств в анамнезе ($n=14$; 5,5%) расчет индексов не производился.

Генотипами риска исследуемых ОНП являлись генотип CC *rs1333049* и генотип GG *rs10757278*.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных ИМ ($n=255$)

Параметр	Значение
Демографические данные, факторы риска	
Возраст, лет	$52,56 \pm 7,98$
Мужчины	211 (82,7)
Сахарный диабет в анамнезе	25 (9,8)
Артериальная гипертензия в анамнезе	170 (66,7)
Гиперхолестеринемия (более 5,0 ммоль/л)	162 (63,5)
Курение	152 (59,6)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25)*	167 (65,5)
Ожирение (ИМТ ≥ 30)*	63 (24,7)
Характеристика ИМ	
ИМ с подъемом сегмента ST	199 (78,0)
ИМ без подъема сегмента ST	56 (22,0)
Передняя локализация ИМ	112 (43,9)
Непередний ИМ (включая нижний, боковой, задний)	118 (46,3)
Циркулярный ИМ	25 (9,8)
Q-волновой ИМ	180 (70,6)
Ангиографические данные	
Поражение коронарных артерий:	
– однососудистое	96 (37,7)
– двухсосудистое	84 (32,9)
– трехсосудистое	57 (22,4)
– отсутствие атеросклеротического поражения	18 (7)
Количество гемодинамически значимых стенозов, n	$2,20 \pm 1,38$
Индекс GENSINI, n	$48,27 \pm 39,55$
Индекс SYNTAX, n	$13,90 \pm 8,27$
Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или n (%);	
ИМТ – индекс массы тела по Quetelet = $\text{масса(кг)} / \text{рост(м)}^2$	

Нами не выявлено статистически значимой ассоциации между вариантами генотипов локуса 9p21.3 и количеством пораженных сосудов. Тем не менее, среди больных с трехсосудистым типом поражения генотип CC *rs1333049* выявлен у 32,0% против 21,0% среди больных с одно- и двухсосудистым поражением, и 33,3% против 23,3% для генотипа GG *rs10757278*, соответственно. Суммарное количество стенозов у гомозигот по аллелю риска *rs1333049* и *rs10757278* было выше в сравнении с другими генотипами, однако не имело статистической значимости. Однако в наиболее тяжелой группе больных с наличием более трех стенозов преобладали пациенты с генотипами CC *rs1333049* (42,2% против 21,5% в группе 1-3 стенозов; $p=0,005$) и GG *rs10757278* (36,6% против 20,7% в группе 1-3 стенозов; $p=0,005$). Носители генотипа CC *rs1333049* и генотипа GG *rs10757278* имели вдвое большую вероятность наличия более трех стенозов. Отдельного внимания заслуживает ассоциация ОНП локуса 9p21.3 с наиболее тяжелым поражением КА — стенозом ствола ЛКА. Носители генотипов риска CC *rs1333049* и GG *rs10757278* имели втрое более высокий риск развития стеноза ствола ЛКА.

Таблица 2. Ассоциация полиморфных вариантов генотипа *rs1075728* и *rs1333049* с ангиографическими характеристиками коронарного атеросклероза

Параметр	AA	<i>rs 1075728</i> AG	GG	p ^a ОШ (95% ДИ)	GG	<i>rs 1333049</i> CG	CC	p ^b ОШ (95% ДИ)
Поражение ствола ЛКА, n (%)	6 (27,3)	5 (22,7)	11 (50,0)	0,002 3,75 (1,53–9,22)	5 (23,8)	6 (27,3)	11 (50,0)	0,004 3,16 (1,41–7,07)
Суммарное количество стенозов, n	2,08±1,34	2,19±1,24	2,38±1,50	0,238	2,00±1,41	2,17±1,27	2,44±1,55	0,105
Наличие более трех стенозов, n (%)	10 (24,4)	16 (39,0)	15 (36,6)	0,031 2,21 (1,06–4,61)	9 (20,0)	17 (37,8)	19 (42,2)	0,005 2,10 (1,26–3,50)
Индекс Gensini	48,9±43,9	45,0±34,7	59,4±45,1	0,031	46±43,7	43,8±34,7	58,1±45,2	0,019
Индекс Gensini ≥ 70 баллов, n (%)	13 (20,3)	30 (46,9)	21 (32,8)	0,048 1,38 (1,11–2,42)	10 (15,4)	30 (46,1)	25 (38,5)	0,006 1,78 (1,19–2,65)
Индекс SYNTAX	13,7±8,59	13,7±7,90	15,5±9,1	0,161	13,5±8,8	13,4±7,9	15,4±9,2	0,100
Трехсосудистое поражение КА, n (%)	8 (16,2)	26 (51,8)	16 (32,0)	0,111	8 (14,8)	28 (51,9)	18 (33,3)	0,138
Диффузное поражение КА, n (%)	9 (17,0)	32 (60,4)	12 (22,6)	0,820	9 (15,5)	36 (62,1)	13 (22,4)	0,494
Кальцификация КА, n (%)	2 (14,3)	11 (78,6)	1 (7,1)	0,125	2 (14,3)	11 (78,6)	1 (7,1)	0,095

^a различие по конкретному признаку между носителями генотипа GG *rs1075728*; ^b различие по конкретному признаку между носителями генотипа CC *rs1333049*
КА – коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия; ОШ – отношение шансов

Интегральным показателем тяжести поражения коронарного русла в данном случае можно считать индекс Gensini, учитывающий не только количество, но и гемодинамическую значимость различных стенозов. Носители генотипов CC *rs1333049* и GG *rs1075728* имели значимо более высокие значения индекса Gensini в сравнении с пациентами, имевшими в генотипе лишь один аллель риска или не имевшими его вовсе. Значения индекса SYNTAX было выше у носителей генотипов риска обоих изучаемых ОНП, однако различия не были значимыми. Вероятной причиной этого является включение острого тромбоза без атеросклеротических изменений КА при расчете индекса SYNTAX, в то время как индекс Gensini рассчитывался только у пациентов с атеросклерозом КА. В отношении кальцификации, диффузного поражения КА существенных различий в распределении частот генотипов *rs1075728* и *rs1333049* нами не получено (табл. 2).

Из 255 участников в госпитальном периоде ЧКВ проведены 209 (81,9%) больным (182 по экстренным показаниям, 27 в срочном порядке. Во всех случаях проведено стентирование КА, в том числе 169 (80,9%) больным установлен 1 стент, 36 (17,2%) – 2 стента, 3 (1,4%) – 3 стента, и одному пациенту (0,5%) установлено 4 стента. В большинстве случаев устанавливались стенты из кобальт-хромового сплава: Liberte – 24 (9,8%), Skylor – 194 (78,9%), другие покрытые и непокрытые стенты использовались существенно реже: Eusa «STS» – 2 (0,8%), Taxus – 14 (5,7%), Nobori – 4 (1,6%), Presillion – 7 (2,8%), R-стент – 1 (0,4%). Из общего количества (n=246) установленных стентов: 87 установлено в ПКА (35,4%), 115 – ПМЖВ (46,7%), 27 – ОВ (11,0%), 11 – ВТК (4,5%), 4 – ДВ (1,6%), 2 – ствол ЛКА (0,8%). Системный тромболизис был проведен 35 больным (16,7%).

Данные двухлетнего периода наблюдения собраны у 179 (85,6%) больных. Нами не выявлено статистически значимых отличий между носителями гомозиготных генотипов риска GG *rs1075728* и CC *rs1333049* ни по одному из анализировавшихся критериев (рис. 1, 2).

Обсуждение

Подавляющее большинство работ, доказавших взаимосвязь локуса 9p21.3 с коронарным атеросклерозом, проведено в европейской и американской популяциях, в то же время в Японии, Корею не выявлено подобной ассоциации [14, 15]. Учитывая высокую асимимиляцию российской и азиатской популяций, принципиальным обстоятельством является подтверждение данных GWAS об ассоциации 9p21.3 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла в нашей стране.

В крупных работах, выполненных, как правило, в рамках многоцентровых регистров, оценивались данные КАГ, проведенных как по экстренным показаниям у больных острым коронарным синдромом, так и при выполнении плановых чрескожных коронарных вмешательств. Вывод об отсутствии взаимосвязи с перенесенным ИМ производился постфактум [7, 8]. Лишь часть из них была проведена по строгому протоколу у всех больных, поступавших в отделение неотложной помощи с диагнозом ИМ [11]. Учитывая высокую летальность при данном заболевании, можно с уверенностью предполагать, что структура больных, перенесших ИМ и включенных в генетическое исследование, и больных при поступлении будут весьма отличаться. Другим обстоятельством, могущим оказать влияние на результаты, является искусственная выборка пациентов по критериям включения/исключения, в частности, наличие сопутствующей па-

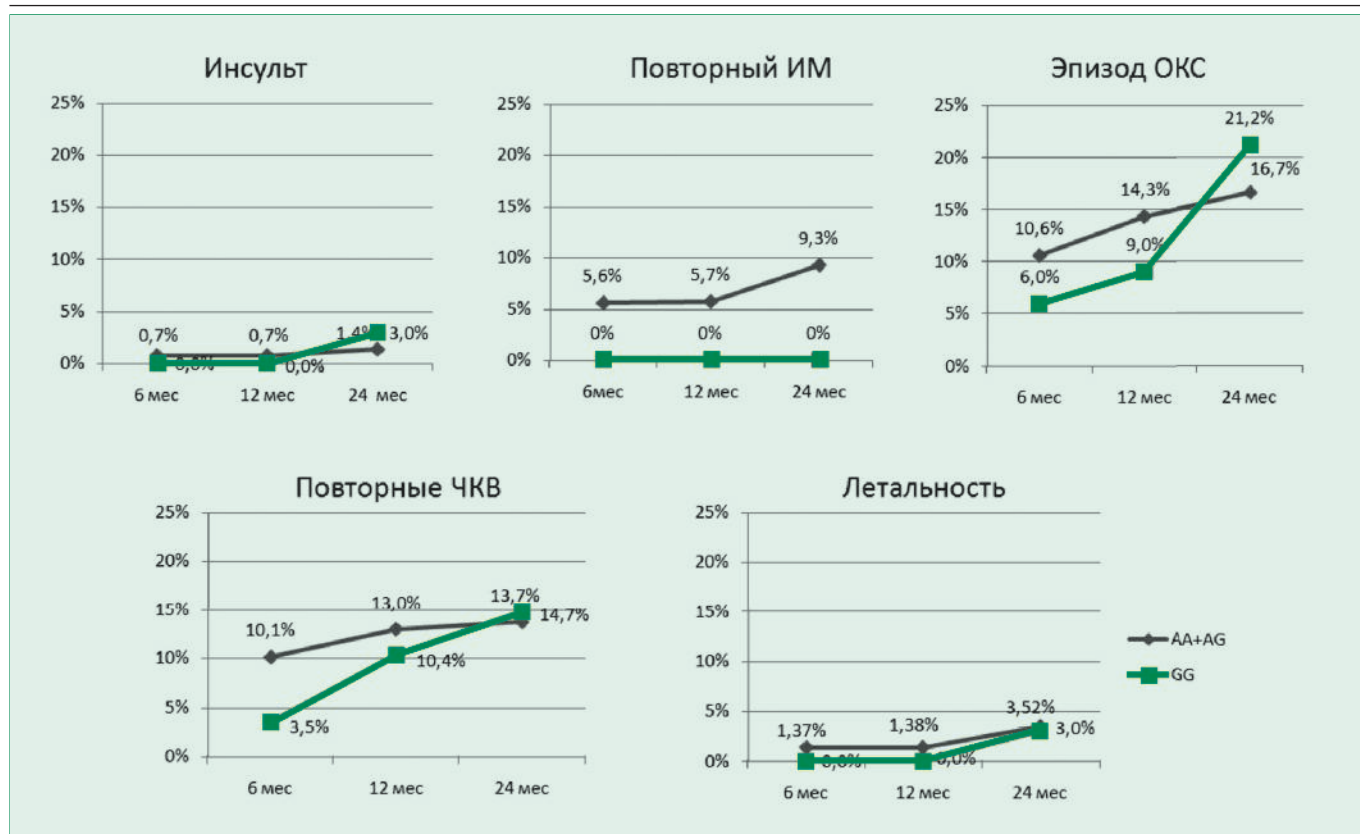


Рисунок 1. Ассоциации генотипов ОНП локуса 9p21.3 с отдаленными исходами у больных инфарктом миокарда, подвергшихся ЧКВ (*rs1075728*)

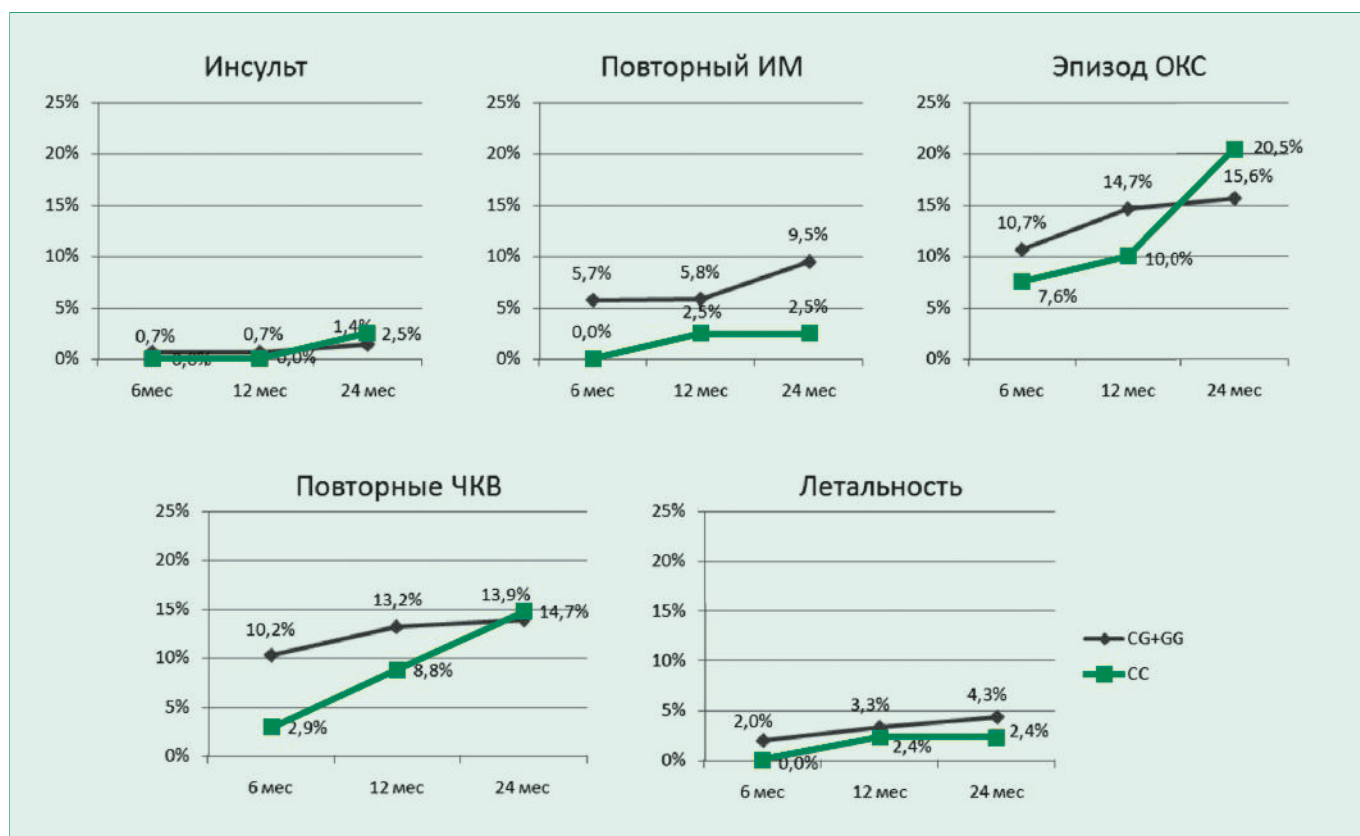


Рисунок 2. Ассоциации генотипов ОНП локуса 9p21.3 с отдаленными исходами у больных инфарктом миокарда, подвергшихся ЧКВ (*rs13330*)

тологии, прежде всего, сахарного диабета. Так, в Ottawa Heart Genomics Study пациенты, имевшие сахарный диабет, исключались из исследования [8]. Структура больных ИМ в нашей работе отражает реальную практику, поскольку пациенты включались в исследование сразу при поступлении, без искусственной селекции больных по сопутствующей патологии.

Заключение

ОНП *rs1075728* и *rs1333049* локуса 9p21.3 статистически значимо ассоциированы с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла у боль-

ных ИМ. При этом в течение 2-летнего наблюдения у пациентов, перенесших стентирование КА, не выявлено взаимосвязи между генотипами ОНП локуса 9p21.3 с отдаленными исходами и результатами ЧКВ. Выявленная в нашей работе взаимосвязь полиморфных вариантов локуса 9p21.3 с тяжестью коронарного атеросклероза может быть использована для стратификации риска и определения мер первичной профилактики ИМ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S. et al. Evaluation of association between 9 genetic polymorphisms and myocardial infarction in the Siberian population. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk* 2012; (5): 24–9. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник РАМН* 2012; (5): 24–9).
2. Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu. Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6(98): 14–8. Russian (Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. и др. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9p21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. *Российский Кардиологический Журнал* 2012; 6(98): 14–8).
3. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2012; 45 (1): 25–33.
4. Prins B.P., Lagou V., Asselbergs F.W. et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. *Atherosclerosis* 2012; 225 (1): 1–10.
5. Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J* 2010; 31(8): 918–25.
6. 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; 31: 1132–41.
7. Patel R.S., Su S., Neeland I.J. et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 3017–23.
8. Dandona S., Stewart A.F.R., Chen L. et al. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 479–86.
9. Chan K., Patel R.S., Newcombe P. et al. Association Between the Chromosome 9p21 Locus and Angiographic Coronary Artery Disease Burden. A Collaborative Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 957–70.
10. Chan K., Motterle A., Laxton R.C. et al. Common variant on chromosome 9p21 predict severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1497–8.
11. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A. 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): 426–34.
12. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2632–9.
13. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005; 1: 219–27.
14. Hinohara 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: 357–9.
15. 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; 28: 360–5.

Поступила: 02.04.2013

Принята в печать: 16.04.2013