

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 575.113:616.127-005.8

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
К ИНФАРКТУ МИОКАРДА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

© 2020 г. И. А. Гончарова^{a, b, *}, М. С. Назаренко^{a, b, c}, Н. П. Бабушкина^a, А. В. Марков^a,
Т. Б. Печерина^b, В. В. Кашталап^b, Н. В. Тарасенко^{a, c}, А. В. Понасенко^b,
О. Л. Барабараш^b, В. П. Пузырёв^{a, c}

^aНаучно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского
медицинского центра, Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

^bНаучно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, 650002 Россия

^cСибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 09.10.2019 г.

После доработки 09.11.2019 г.

Принята к публикации 14.11.2019 г.

Цель исследования заключалась в выявлении особенностей генетической структуры подверженности инфаркту миокарда (ИМ) в зависимости от возраста пациентов. Всего обследовано 355 пациентов ($n = 121$, ранний ИМ – индивиды, у которых первый ИМ зарегистрирован в возрасте до 60 лет; и $n = 234$ с первым ИМ в возрасте старше 60 лет) и 285 жителей Сибирского региона (контрольная группа). Генотипирование 58 однонуклеотидных вариантов (SNP) выполнено с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Регуляторный потенциал SNP оценивали с помощью онлайн сервисов (<http://rsnp.psych.ac.cn/>; <http://www.gtexportal.org/>; <https://genenetwork.nl/bloodedqtlbrowser/>). Генотипы GG rs1143674 гена *ITGA4*, CC rs1333049 гена *CDKN2B-AS1* и CC rs3739998 гена *KIAA1462* ассоциированы с ИМ в общей группе больных. Генотипы AA гена *ADAMDEC1* (OR = 2.03; 95% CI 1.23–3.33; $p = 0.004$) и GG rs2878771 гена *AQP2* (OR = 2.24; 95% CI 1.23–4.09; $p = 0.006$) связаны с развитием ИМ в раннем возрасте, а генотип TT гена *TAS2R38* (OR = 1.82; 95% CI 1.11–2.89; $p = 0.009$) был фактором риска первого ИМ, произошедшего после 60 лет. Генетические варианты, ассоциированные с ИМ, относятся к регуляторным (rSNP): влияют на аффинность связывания ДНК с транскрипционными факторами, вовлечены в посттранскрипционный контроль генной активности и модулируют уровень экспрессии генов в различных тканях. Ранний и поздний ИМ имеют в своей основе как общие генетические варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, так и специфичные: *ADAMDEC1* и *AQP2* для раннего ИМ и *TAS2R38* для ИМ, произошедшего после 60 лет.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, rSNP, eQTL, *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1*, *AQP2*, *TAS2R38*

DOI: 10.31857/S0026898420020044

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в разработке стратегий, направленных на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, частота первого инфаркта миокарда (ИМ), возникшего в раннем возрасте, увеличивается. Группу повышенного риска развития раннего ИМ составляют, прежде всего, индивиды с наследственной предрасположенностью. Используемые в практике генетические панели в основном выявляют редкие мутации в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9*, приводя-

щие к развитию семейной гиперхолестеринемии и повышающие риск сердечно-сосудистых заболеваний и ИМ в 3–18 раз [1].

Многолетний опыт проведения широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) продемонстрировал, что полигенное наследование распространенных генетических вариантов с небольшим эффектом составляет существенную часть риска развития многофакторных заболеваний. На основании данных GWAS разработана полигенная шкала, которая позволяет рассчитать риск разви-

Сокращения: eQTL (expression quantitative trait loci) – локусы, связанные с количественными изменениями в профиле экспрессии генов; GWAS (genome-wide association study) – широкогеномные ассоциативные исследования; SNP – однонуклеотидные полиморфные варианты; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

тия воспалительных заболеваний кишечника, рака молочной железы, раннего ИМ, фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2 типа [2]. Показано, что в группе больных с ранним ИМ высокий полигенный индекс (наследование многих генетических вариантов с небольшим эффектом) встречается в 10 раз чаще, чем моногенные формы семейной гиперхолестеринемии [3].

Исследования GWAS выявили около 50 локусов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИМ [4, 5]. Однако работ, посвященных изучению генетической подверженности ИМ как отдельного фенотипа, проведено значительно меньше [6]. В исследованиях GWAS связь с ранним ИМ выявлена для 9 локусов: 1p32 (*PCSK9*), 1p13 (*CELSR2-PSRC1-SORT1*), 2q33 (*WDR12*), 6p24 (*PHACTR1*), 9p21 (*CDKN2B, CDKN2A, MTA2, ANRIL*), 10q11 (*CXCL12*), 1q41 (*MIA3*), 19p13 (*LDLR*) и 21q22 (*MRPS6-SLC5A3-KCNE2*) [7]. В России анализ ассоциаций в отношении первого ИМ, возникшего в раннем возрасте, выполнен лишь в нескольких работах с использованием кандидатного подхода [8, 9].

Таким образом, выявление особенностей генетической структуры подверженности ИМ в зависимости от возраста остается актуальным, что и стало целью нашего исследования. Особенность работы заключалась в анализе ассоциации генетического полиморфизма с ИМ в общей группе больных без разделения по возрасту, а также в отдельных подгруппах: ранний ИМ (индивиды, у которых первый ИМ зарегистрирован в возрасте до 60 лет) и поздний ИМ (пациенты с первым ИМ после 60 лет).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Группа пациентов с ИМ ($n = 355$, 221 мужчина и 134 женщины, возраст 58.9 ± 8.8 лет) сформирована из индивидов, поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу острого коронарного синдрома. Эту группу разделили на 2 подгруппы: “ранний ИМ” (первый ИМ в возрасте до 60 лет; $n = 121$, 67 мужчин и 54 женщины) и “поздний ИМ” (первый ИМ в возрасте после 60 лет; $n = 234$, 154 мужчины и 80 женщин). В качестве контрольной группы использована выборка, состоящая из жителей Сибирского региона ($n = 285$, 154 мужчины и 131 женщина, возраст 56.7 ± 10.1 лет). По этнической принадлежности все обследованные индивиды были русскими. Все индивиды подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами участвующих в исследовании учреждений.

В работе проанализировано 58 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), локализован-

ных в генах, белковые продукты которых вовлечены в различные биохимические пути, в том числе в процессы фиброгенеза. Для генотипирования выбраны известные SNP, которые ассоциированы, согласно данным литературы, с атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротической бляшки, эндотелиальной дисфункцией, а также полиморфизм генов, для которых выявлены изменения уровней экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов [10].

Генотипирование выполняли методом масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Полиморфные варианты, распределение частот генотипов которых не соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (rs17181457, rs9325154, rs12979860), были исключены из дальнейшего анализа.

Для статистического анализа данных применяли следующее программное обеспечение: Statistica 8.0 (“StatSoft Inc.”, США), а также пакеты Stats и Genetics в программной среде R (The R Foundation). Анализ различий по частотам аллелей и генотипов проводили с использованием критерия χ^2 или точного теста Фишера между популяционным контролем и группой больных с ИМ, а также подгрупп с ранним ИМ и поздним ИМ. Статистические гипотезы при сравнительном анализе данных проверяли на 5%-ном уровне значимости.

Для оценки генетических различий между сравниваемыми группами проведен расчет генетических расстояний по Nei на основании различий в частотах аллелей генетических вариантов. Для визуализации генетических различий проведено преобразование матрицы генетических расстояний с помощью метода главных координат PCoA (надстройка GenAIEx 6.503 к MS Office Excel) [11].

Регуляторный потенциал изученных SNP оценивали с помощью онлайн сервиса rSNPBase (<http://rsnp.psych.ac.cn/>). Связь полиморфизма с количественными изменениями в профиле экспрессии генов (eQTL) в различных тканях выявляли с помощью данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) и онлайн сервиса Blood eQTL (<https://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С риском развития ИМ ассоциированы генотипы GG гена *ITGA4* (rs1143674), CC гена *CDKN2B-AS1* (rs1333049), CC гена *KIAA1462* (rs3739998), AA гена *ADAMDEC1* (rs3765124), GG гена *AQP2* (rs2878771) и TT гена *TAS2R38* (rs1726866) (табл. 1). Варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462* и *ADAMDEC1* ассоциированы с ИМ в общей группе больных. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от возраста первого ИМ выяв-

лено, что с ранним ИМ связаны варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1* и *AQP2*. В то же время с ИМ, возникшем в возрасте старше 60 лет, ассоциирован полиморфизм генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462* и *TAS2R38*, причем для гена *CDKN2B-AS1* показана ассоциация аллеля С, тогда как частоты генотипа СС не достигли статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами.

Таким образом, гены *ITGA4*, *CDKN2B-AS1* и *KIAA1462* можно назвать общими относительно риска развития ИМ (независимо от возраста возникновения первого события). Гены *ADAMDEC1*, *AQP2* и *TAS2R38* можно условно отнести к “специфическим”, поскольку для них получены возрастзависимые ассоциации: гены *ADAMDEC1* и *AQP2* связаны с риском ИМ в раннем возрасте, а ген *TAS2R38* ассоциирован с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше (табл. 1).

В результате анализа генетических взаимоотношений между изученными выборками по 58 SNP показано, что данный массив разделяется на три группы в соответствии со статусом заболевания:

ранний ИМ, поздний ИМ, популяционный контроль (рис. 1). Первые две основные оси дифференциации (координата 1 – различия между больными и контролем; координата 2 – различия между больными с ИМ, возникшем в разном возрасте) объясняют 91.55 и 8.45% от общей генетической вариативности по изученным SNP соответственно. При поочередном включении в анализ сначала всех SNP, ассоциированных с ИМ, затем трех “общих” и затем трех “специфических”, показано, что первая ось дифференциации объясняет соответственно 83.3, 99.6 и 57.6% от общей вариативности; вторая ось дифференциации – 16.7, 0.4 и 42.4% соответственно.

Варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1* и *AQP2* относятся к регуляторным SNP (rSNP) и сцеплены с другими регуляторными полиморфными вариантами (табл. 2). Связь SNP с экспрессией генов в разных тканях показана для полиморфизмов генов *KIAA1462*, *ADAMDEC1*, *AQP2* и *TAS2R38*. Более того, в большеберцовой артерии, в аорте и в висцеральной жировой ткани (сальнике) генотип ТТ гена

Таблица 1. Ассоциация полиморфных вариантов генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1*, *AQP2* и *TAS2R38* с инфарктом миокарда

Ген (SNP ID)	MAF европейцы (gnomAD ncbi) ^a	Генотип, ассоциированный с ИМ	Частота генотипа в группах ^b		
			контроль/ИМ (%)	контроль/ранний ИМ (%)	контроль/поздний ИМ (%)
<i>ITGA4</i> (rs1143674: A>G) синонимичный	0.44 А	GG	22.2/36.9 2.05 (1.39–3.01); 0.0001	22.2/42.7 2.60 (1.45–4.67); 0.008	22.2/35.3 1.91 (1.19–3.07); 0.006
<i>CDKN2B-AS1</i> (rs1333049: G>C)	0.47 С	CC	17.3/27.8 1.85 (1.24–2.75); 0.002	17.3/33.3 2.40 (1.34–4.11); 0.001	44.8/51.1 ^c 1.32 (1.01–1.73); 0.039
<i>KIAA1462</i> (rs3739998: G>C) миссенс	0.44 G	CC	15.9/25.8 1.83 (1.23–2.74); 0.002	15.9/28.7 2.13 (1.22–3.70); 0.006	15.9/27.6 1.96 (1.23–3.14); 0.003
<i>ADAMDEC1</i> (rs3765124: A>G) миссенс	0.43 G	AA	24.3/34.4 1.63 (1.15–2.31); 0.005	24.3/39.5 2.03 (1.23–3.33); 0.004	–
<i>AQP2</i> (rs2878771: G>C) 3'UTR <i>AQP2</i> интрон <i>LOC101927318</i>	0.18 С	GG	–	61.6/77.45 2.24 (1.23–4.09); 0.006	–
<i>TAS2R38</i> (rs1726866: T>C) миссенс	0.44 С	ТТ	–	–	28.1/41.5 1.82 (1.11–2.89); 0.009

^a<https://gnomad.broadinstitute.org/>. ^bУказаны по порядку: отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); уровень значимости. ^cЧастота аллеля С.

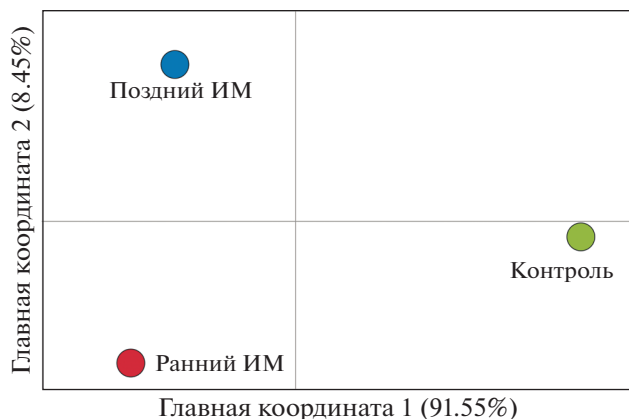


Рис. 1. Межгрупповая генетическая дифференциация для выборок (ранний ИМ; поздний ИМ; популяционный контроль) по 58 SNP. В скобках указан процент объясняемой главными координатами генетической вариабельности по данным SNP.

TAS2R38 (rs1726866) ассоциирован со снижением экспрессии гена *WEE2-AS1*, в аорте генотип *CC* гена *KIAA1462* (rs3739998) связан со снижением экспрессии собственного гена, а в крови и в висцеральной жировой ткани (сальнике) генотип *AA* гена *ADAMDEC1* (rs3765124) ассоциирован с увеличением экспрессии собственного гена (рис. 2). При анализе связи SNP с количественными изменениями в экспрессионном

профиле генов в клетках крови показано, что rs3765124 (*ADAMDEC1*) оказывает влияние на экспрессию генов *ADAMDEC1* и *ADAM28*, rs2878771 (*AQP2*) – на *LASS5*, а rs1726866 (*TAS2R38*) – на *TAS2R5* и *CLEC5A*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расчет генетических расстояний – один из способов доказательства того, что выбранные для анализа генетические варианты связаны с развитием ИМ и могут дифференцировать ИМ, как по статусу заболевания, так и по возрасту возникновения первого ИМ. По статусу заболевания группы лучше всего дифференцируются на основании анализа “общих” ассоциированных полиморфизмов: гены *ITGA4* (rs1143674), *CDKN2B-AS1* (rs1333049), *KIAA1462* (rs3739998), – так как первая ось дифференциации (различия между больными и здоровыми) объясняет 99.6% от общей генетической вариабельности. Максимальные генетические различия между больными с ранним и поздним ИМ выявляют на основании анализа специфичных SNP: гены *ADAMDEC1* (rs3765124), *AQP2* (rs2878771), *TAS2R38* (rs1726866), – которые объясняют 42.4% от общей генетической вариабельности.

Результаты исследования показали, что с ИМ (независимо от возраста возникновения первого события) ассоциированы генотипы *GG* гена

Таблица 2. Потенциальная функциональная значимость полиморфных вариантов генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1*, *AQP2* и *TAS2R38*

Ген (SNP ID)	Регуляторный SNP				eQTL ^e
	собственно регуляторный или сцеплен с другим rSNP ^a	проксимальная регуляция ^b	дистальная регуляция ^c	регуляция посредством РНК-связывающих белков ^d	
<i>ITGA4</i> (rs1143674)	+	–	–	+	–
<i>CDKN2B-AS1</i> (rs1333049)	+	–	+	–	–
<i>KIAA1462</i> (rs3739998)	+	–	–	+	+
<i>ADAMDEC1</i> (rs3765124)	+	+	–	+	+
<i>AQP2</i> (rs2878771)	+	+	+	–	+
<i>TAS2R38</i> (rs1726866)	–	–	–	–	+

^aЛокусы находятся в неравновесии по сцеплению с другими регуляторными локусами (коэффициент корреляции Пирсона $r^2 > 0.8$). ^bSNP локализируются в сайте связывания транскрипционных факторов, когда ген экспрессируется с проксимального элемента промотора. ^cSNP локализируются в сайте связывания транскрипционных факторов, когда ген экспрессируется с дистального элемента промотора. ^dSNP локализируются в сайте связывания белков ELAVL1 и AVPC1, осуществляющих посттранскрипционный контроль экспрессии генов, с мРНК. ^eSNP влияют на экспрессию генов в разных тканях.

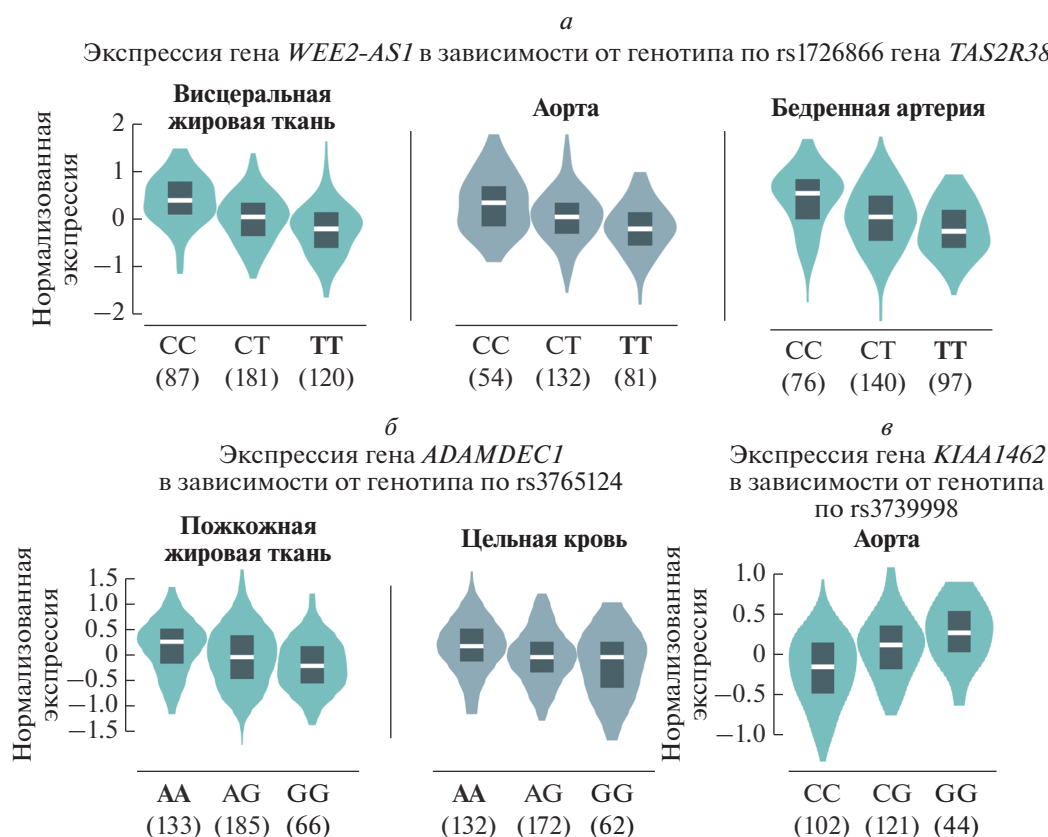


Рис. 2. Влияние изученных eQTL-локусов на экспрессию генов в различных тканях. Связь полиморфизма *TAS2R38* (rs1726866) с экспрессией гена *WEE2-AS1* в большеберцовой артерии, аорте и висцеральной жировой ткани (сальнике) (а); связь полиморфизма *ADAMDEC1* (rs3765124) с экспрессией собственного гена в крови и подкожной жировой ткани (б); связь полиморфизма гена *KIAA1462* (rs3739998) с экспрессией собственного гена в аорте (в). Данные получены из портала проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx, <http://www.gtexportal.org/>) и представлены в виде нормализованных значений уровня экспрессии (методы оценки и нормализации уровня экспрессии генов описаны в разделе “Документация” на сайте портала). Цифры в скобках – число носителей различных генотипов.

ITGA4 (rs1143674), CC гена *CDKN2B-AS1* (rs1333049) и CC гена *KIAA1462* (rs3739998).

Связь с ИМ синонимичного варианта rs1143674 гена *ITGA4* ранее не была показана. В исследованиях GWAS полиморфизм этого гена ассоциирован с отношением “моноциты/лимфоциты”, количеством циркулирующих в крови моноцитов, а также с аутоиммунными заболеваниями [12]. Ген *ITGA4* кодирует мембранный белок – субъединицу альфа-4 интегрина VLA-4 (CD49d), который экспрессируется в моноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных клетках, эритроцитах и выполняет роль рецептора адгезии для VCAM-1 и фибронектина. Белок VLA-4 участвует в гематопоезе, развитии сердечно-сосудистой системы, а также в процессе воспаления при атеросклерозе [13].

Генотип CC полиморфизма rs1333049, predisposing к ИМ по результатам нашего исследования, связан с ИБС или ИМ во многих популяциях мира, в том числе в России [4, 14]. Известно, что генотип CC также ассоциирован с ранней манифестацией ИБС [15]. Полиморфизм

rs1333049 располагается в межгенном регионе *CDKN2B*, *CDKN2A*, *MTAP* и *ANRIL* (*CDKN2B-AS1*) в локусе 9p21.3. Генетические варианты этого локуса связаны с изменением экспрессии длинной некодирующей РНК (*ANRIL*) в клетках крови и атеросклеротических бляшек. Предполагается, что при развитии атеросклероза дифференциальная экспрессия *ANRIL* через регуляцию активности многих генов, в том числе близлежащих генов клеточного цикла, изменяет пролиферацию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, ремоделирование внеклеточного матрикса, ответ на воспаление [16]. Связь rs1333049 с риском ИМ может быть обусловлена не разрывом атеросклеротической бляшки/тромбозом, а ее прогрессией с поражением нескольких коронарных артерий, нарастанием степени тяжести атеросклероза и собственно ИБС [6].

Коморбидность пациента, по-видимому, может модулировать ассоциацию между SNP и фенотипами сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее нами показано [17], что аллель С/генотип CC, на-

оборот, ассоциирован с протективным действием в отношении сочетания ИБС с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и гиперхолестеринемией (заболевания сердечно-сосудистого континуума). Генетические варианты локуса 9p21.3, действительно, могут быть связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями опосредованно — через метаболические нарушения. Показано, что полиморфизм этого локуса ассоциирован со снижением экспрессии гена *CDKN2B* в подкожной жировой ткани, ингибированием адипогенеза и нарушением способности жировой ткани увеличивать объем, что приводит к ее эктопической аккумуляции в органах [18].

SNP в локусе 9p21.3 тесно сцеплены друг с другом, поэтому наиболее информативным считается анализ не одного варианта, а нескольких, образующих гаплоглок. Генетические варианты в разных группах сцепления, реализуясь в контекстзависимой и тканеспецифичной манере, могут участвовать в разных молекулярных процессах (проатерогенный, или протромботический с увеличением реактивности тромбоцитов, или дисбаланс формирования эндотелиальной трубки, неоваскуляризация) и соответственно быть связаны с разными клиническими фенотипами сердечно-сосудистых патологий (возраст манифестации и тяжесть ИСБ/ИМ) [6, 19].

Белок межклеточных взаимодействий, ассоциированный с кадгеринном 5, — KIAA1462 — участвует в формировании цитоскелета эндотелиальных клеток, регулирует целостность и проницаемость эндотелия, что, в свою очередь, влияет на скорость миграции моноцитов, которые трансформируются в макрофаги при развитии атеросклеротических бляшек. В экспериментальных исследованиях выявлена связь белка KIAA1462 с ИБС, после чего он был переименован в JCAD (junctional protein associated with coronary artery disease) [20]. Ассоциация rs3739998 (аллель С) гена *KIAA1462* с ИМ, выявленная нами, ранее показана в исследовании GWAS [21]. Согласно базе данных GTEx, генотип CC по сравнению с другими генотипами ассоциирован со снижением экспрессии гена *KIAA1462* в аорте. Не исключено, что этот вариант имеет функциональную значимость в отношении ИМ, косвенным подтверждением чего служит участие JCAD в патологическом ангиогенезе, приводящем к нестабильности атеросклеротической бляшки [22].

Нами выявлено, что генотипы AA гена *ADAMDEC1* (rs3765124) и GG гена *AQP2* (rs2878771) связаны с риском ИМ у пациентов в возрасте до 60 лет. Ген *ADAMDEC1* входит в состав кластера генов *ADAM7* и *ADAM28* в локусе 8p12. В висцеральной жировой ткани генотип AA rs3765124 гена *ADAMDEC1* ассоциирован с увеличением экспрессии собственного гена, а в клетках крови rs3765124 связан с экспрессией не только соб-

ственного гена, но и *ADAM28*. Экспрессия гена *ADAMDEC1* значительно повышается в нестабильных регионах атеросклеротической бляшки по сравнению со стабильными областями [23]. Кроме того, вариант rs2878771 входит в состав гаплотипа, который ассоциирован с повышением уровня FVIII при венозной тромбоэмболии [24]. Однако высокий уровень FVIII может быть связан также с артериальным тромбозом при ИБС и инсульте [25].

Функциональная значимость обнаруженной ассоциации полиморфизма rs2878771 гена *AQP2* с патологией неясна. Этот SNP относится к *cis*-eQTL-локусам и связан с изменением уровня экспрессии гена *LASS5* (*CERS5*) в клетках крови. Продукт гена *LASS5* изменяет синтез керамидов в эндотелиальных клетках через путь AMP-активируемой протеинкиназы- α 1, что может быть важным звеном патогенеза атеросклероза [26]. Учитывая важную роль нарушения метаболизма липидов в формировании предрасположенности к более ранней манифестации ИБС в виде ИМ, логично предположить, что выявленная ассоциация неслучайна.

Среди генов, определяющих подверженность к ИМ у индивидов старше 60 лет, находится ген *TAS2R38*, который кодирует рецептор восприятия горечи. Нами установлено, что генотип TT rs1726866 связан с патологическим фенотипом. Более того, в предыдущем исследовании нашего коллектива аллель T/генотип TT увеличивал риск сочетания ИБС с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и гиперхолестеринемией (заболевания сердечно-сосудистого континуума) [17].

Вовлеченность вкусовых рецепторов в патогенез ИМ может быть связана со специфическим вкусовым восприятием, формирующим несбалансированную диету (употребление алкоголя, курение, пища с избытком углеводов и жиров), которая выступает как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистого континуума. Накапливаются данные о том, что вкусовые рецепторы регулируют высвобождение нейротрансмиттеров и гормонов, участвующих в метаболизме жиров, что подтверждает связь между восприятием вкуса и ожирением [27, 28].

Кроме того, показано, что в большеберцовой артерии, аорте и висцеральной жировой ткани генотип TT гена *TAS2R38* (rs1726866) ассоциирован со снижением экспрессии гена некодирующей РНК (*WEE2-AS1*), а в клетках крови выявлена связь данного варианта с экспрессией генов *TAS2R5* и *CLEC5A*. Участие в атеросклерозе и его осложнениях наиболее хорошо установлено для рецептора лектина С-типа MDL1 (*CLEC5A*), который экспрессируется в моноцитах и служит сигнальным рецептором для освобождения провоспалительных цитокинов. Экспрессия гена *CLEC5A* выше в мак-

рофагах пациентов с ИМ, которые были носителями рискованного гаплотипа по локусу 9p21.3, включающему аллель C (rs1333049) [29]. Белок MDL-1 также обнаружен в макрофагах (особенно M1-типа) атеросклеротических бляшек. Изменение экспрессии MDL-1 в этих клетках сопровождалось изменением содержания макрофагов в бляшке, а увеличение экспрессии MDL-1 коррелировало со снижением апоптоза макрофагов при стимуляции высокими дозами окисленных липопротеинов низкой плотности [30].

ИМ относится к сложным многофакторным заболеваниям, генетическая подверженность к нему определяется многими генетическими вариантами. В результате анализа генетических взаимоотношений между исследованными группами на основании изученных 58 SNP показано, что группы больных с ранним ИМ, более поздним ИМ и контроля характеризуются различной генетической структурой. Генетические варианты rs1143674 гена *ITGA4*, rs1333049 гена *CDKN2B-AS1* и rs3739998 гена *KIAA1462* ассоциированы с ИМ в общей группе больных, а rs3765124 гена *ADAMDEC1*, rs1726866 гена *TAS2R38* и rs2878771 гена *AQP2* связаны с ИМ в зависимости от возраста пациентов (до 60 лет и старше 60 лет).

Полиморфизм в генах *CDKN2B-AS1* и *KIAA1462* ассоциирован с ИМ в исследованиях GWAS, проведенных ранее. Генетические варианты, формирующие предрасположенность к ИМ, относятся к регуляторным или сцеплены с другими регуляторными SNP, а также связаны с изменениями в профилях экспрессии генов в различных тканях. Из этого можно сделать вывод об их функциональной значимости для формирования патологического фенотипа. Однако учитывая, что все пациенты с ИМ в нашем исследовании были с ИБС и другими коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистого континуума, в основе выявленной ассоциации SNP и фенотипа может быть не собственно нестабильность атеросклеротической бляшки или тромбоз, а опосредованное влияние через патогенетические звенья атеросклероза и его факторов риска.

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00 (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»).

Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bruikman C.S., Hovingh G.K., Kastelein J.J.P. (2017) Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Cardiol.* **32**(3), 262–266. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000385>
2. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G., Haas M.E., Roselli C., Choi S.H., Natarajan P., Lander E.S., Lubitz S.A., Ellinor P.T., Kathiresan S. (2018) Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* **50**, 1219–1224.
3. Khera A.V., Chaffin M., Zekavat S.M., Collins R.L., Roselli C., Natarajan P., Lichtman J.H., D'Onofrio G., Mather J., Dreyer R., Spertus J.A., Taylor K.D., Psaty B.M., Rich S.S., Post W., Gupta N., Gabriel S., Lander E., Chen Y.-D.I., Talkowski M.E., Rotter J.I., Krumholz H.M., Kathiresan S. (2019) Whole genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation.* **139**, 1593–1602.
4. Dehghan A., Bis J.C., White C.C., Smith A.V., Morrison A.C., Cupples L.A., Trompet S., Chasman D.I., Lumley T., Völker U., Buckley B.M., Ding J., Jensen M.K., Folsom A.R., Kritchevsky S.B., Girman C.J., Ford I., Dörr M., Salomaa V., Uitterlinden A.G., Eiriksdottir G., Vasan R.S., Franceschini N., Carty C.L., Virtamo J., Demissie S., Amouyel P., Arveiler D., Heckbert S.R., Ferrières J., Ducimetière P., Smith N.L., Wang Y.A., Siscovick D.S., Rice K.M., Wiklund P.G., Taylor K.D., Evans A., Kee F., Rotter J.I., Karvanen J., Kuulasmaa K., Heiss G., Kraft P., Launer L.J., Hofman A., Markus M.R., Rose L.M., Silander K., Wagner P., Benjamin E.J., Lohman K., Stott D.J., Rivadeneira F., Harris T.B., Levy D., Liu Y., Rimm E.B., Jukema J.W., Völzke H., Ridker P.M., Blankenberg S., Franco O.H., Gudnason V., Psaty B.M., Boerwinkle E., O'Donnell C.J. (2016) Genome-wide association study for incident myocardial infarction and coronary heart disease in prospective cohort studies: the CHARGE Consortium. *PLoS One.* **11**, e0144997.
5. McPherson R., Tybjaerg-Hansen A. (2016) Genetics of coronary artery disease. *Circ. Res.* **118**, 564–578.
6. Fan M., Dandona S., McPherson R., Allayee H., Hazen S.L., Wells G.A., Roberts R., Stewart A.F. (2013) Two chromosome 9p21 haplotype blocks distinguish between coronary artery disease and myocardial infarction risk. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **6**, 372–380.
7. Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S., Musunuru K., Ardisino D., Mannucci P.M., Anand S., Engert J.C., Samani N.J., Schunkert H., Erdmann J., Reilly M.P., Rader D.J., Morgan T., Spertus J.A., Stoll M., Girelli D., McKeown P.P., Patterson C.C., Siscovick D.S., O'Donnell C.J., Elosua R., Pelttonen L., Salomaa V., Schwartz S.M., Melander O., Altshuler D., Ardisino D., Merlini P.A., Berzuini C., Bernardinelli L., Peyvandi F., Tubaro M., Celli P., Ferrario M., Fèveau R., Marziliano N., Casari G., Galli M., Ribichini F., Rossi M., Bernardi F., Zonin P., Piazza A., Mannucci P.M.,

- Schwartz S.M., Siscovick D.S., Yee J., Friedlander Y., Elosua R., Marrugat J., Lucas G., Subirana I., Sala J., Ramos R., Kathiresan S., Meigs J.B., Williams G., Nathan D.M., MacRae C.A., O'Donnell C.J., Salomaa V., Havulinna A.S., Peltonen L., Melander O., Berglund G., Voight B.F., Kathiresan S., Hirschhorn J.N., Asselta R., Duga S., Spreafico M., Musunuru K., Daly M.J., Purcell S., Voight B.F., Purcell S., Nemes J., Korn J.M., McCarroll S.A., Schwartz S.M., Yee J., Kathiresan S., Lucas G., Subirana I., Elosua R., Surti A., Guiducci C., Gianniny L., Mirel D., Parkin M., Burt N., Gabriel S.B., Samani N.J., Thompson J.R., Braund P.S., Wright B.J., Balmforth A.J., Ball S.G., Hall A., Wellcome Trust Case Control Consortium, Schunkert H., Erdmann J., Linsel-Nitschke P., Lieb W., Ziegler A., König I., Hengstenberg C., Fischer M., Stark K., Grosshennig A., Preuss M., Wichmann H.E., Schreiber S., Schunkert H., Samani N.J., Erdmann J., Ouwehand W., Hengstenberg C., Deloukas P., Scholz M., Cambien F., Reilly M.P., Li M., Chen Z., Wilensky R., Matthai W., Qasim A., Hakonarson H.H., Devaney J., Burnett M.S., Pichard A.D., Kent K.M., Satler L., Lindsay J.M., Waksman R., Knouff C.W., Waterworth D.M., Walker M.C., Mooser V., Epstein S.E., Rader D.J., Scheffold T., Berger K., Stoll M., Häge A., Girelli D., Martinelli N., Olivieri O., Corrocher R., Morgan T., Spertus J.A., McKeown P., Patterson C.C., Schunkert H., Erdmann E., Linsel-Nitschke P., Lieb W., Ziegler A., König I.R., Hengstenberg C., Fischer M., Stark K., Grosshennig A., Preuss M., Wichmann H.E., Schreiber S., Hólm H., Thorleifsson G., Thorsteinsdottir U., Stefansson K., Engert J.C., Do R., Xie C., Anand S., Kathiresan S., Ardissino D., Mannucci P.M., Siscovick D., O'Donnell C.J., Samani N.J., Melander O., Elosua R., Peltonen L., Salomaa V., Schwartz S.M., Altshuler D. (2009) Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat. Genet.* **41**, 334–341.
8. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. (2012) Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал.* **93**, 4–9.
9. Titov B.V., Osmak G.J., Matveeva N.A., Kukava N.G., Shakhnovich R.M., Favorov A.V., Ruda M.Y., Favorova O.O. (2017) Genetic risk factors for myocardial infarction more clearly manifest for early age of first onset. *Mol. Biol. Rep.* **44**, 315–321.
10. Гончарова И.А., Makeeva O.A., Голубенко М.В., Марков А.В., Тарасенко Н.В., Слепцов А.А., Пузырев В.П. (2016) Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. *Молекуляр. биология.* **50**, 94–105.
11. Peakall R., Smouse P.E. (2012) GenAlEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research—an update. *Bioinformatics.* **28**, 2537–2539.
12. Lin B.D., Willemsen G., Fedko I.O., Jansen R., Penninx B., de Geus E., Kluff C., Hottenga J., Boomsma D.I. (2017) Heritability and GWAS studies for monocyte-lymphocyte ratio. *Twin Res. Hum. Genet.* **20**, 97–107.
13. Liu S., Rose D.M., Han J., Ginsberg M.H. (2000) Alpha4 integrins in cardiovascular development and diseases. *Trends Cardiovasc. Med.* **10**, 253–257.
14. Kukava N.G., Titov B.V., Osmak G.J., Matveeva N.A., Kulakova O.G., Favorov A.V., Shakhnovich R.M., Ruda M.Y., Favorova O.O. (2017) Multilocus analysis of genetic susceptibility to myocardial infarction in Russians: replication study. *Acta Naturae.* **9**, 74–83.
15. Dandona S., Stewart A.F., Chen L., Williams K., So D., O'Brien E., Glover C., Lemay M., Assogba O., Vo L., Wang Y.Q., Labinaz M., Wells G.A., McPherson R., Roberts R. (2010) Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 479–486.
16. Cunningham M.S., Santibanez Korf M., Mayosi B.M., Burn J., Keavney B. (2010) Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with *ANRIL* expression. *PLoS Genet.* **6**, e1000899.
17. Makeeva O.A., Sleptsov A.A., Kulish E.V., Barbarash O.L., Mazur A.M., Prokhorchuk E.B., Chekanov N.N., Stepanov V.A., Puzryev V.P. (2015) Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity. *Acta Naturae.* **7**, 89–99.
18. Hannou S.A., Wouters K., Paumelle R., Staels B. (2015) Functional genomics of the *CDKN2A/B* locus in cardiovascular and metabolic disease: what have we learned from GWAS? *Trends Endocrinol. Metab.* **26**, 176–184.
19. Tajbakhsh A., Khorrami M.S., Hassanian S.M., Aghasizade M., Pasdar A., Maftouh M., Tabatabai E., Parizadeh S.M., Fazeli M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M., Avan A. (2016) The 9p21 locus and its potential role in atherosclerosis susceptibility; molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Pharm. Des.* **22**, 5730–5737.
20. Akashi M., Higashi T., Masuda S., Komori T., Furuse M. (2011) Coronary artery disease-associated gene product, JCAD/KIAA1462, is a novel component of endothelial cell-cell junctions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **413**, 224–229.
21. Erdmann J., Willenborg C., Nahrstaedt J., Preuss M., König I.R., Baumert J., Linsel-Nitschke P., Gieger C., Tennstedt S., Belcredi P., Aherrahrou Z., Klopp N., Loley C., Stark K., Hengstenberg C., Bruse P., Freyer J., Wagner A.K., Medack A., Lieb W., Grosshennig A., Sager H.B., Reinhardt A., Schäfer A., Schreiber S., El Mokhtari N.E., Raaz-Schrauder D., Illig T., Garlicks C.D., Ekici A.B., Reis A., Schrezenmeier J., Rubin D., Ziegler A., Wichmann H.E., Doering A., Meisinger C., Meitinger T., Peters A., Schunkert H. (2011) Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23. *Eur. Heart J.* **32**, 158–168.
22. Hara T., Monguchi T., Iwamoto N., Akashi M., Mori K., Oshita T., Okano M., Toh R., Irino Y., Shinohara M., Yamashita Y., Shioi G., Furuse M., Ishida T., Hirata K.I. (2017) Targeted disruption of JCAD (junctional protein associated with coronary artery disease)/KIAA1462, a coronary artery disease-associated gene product, inhibits angiogenic processes *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **37**, 1667–1673.
23. Papaspyridonos M., Smith A., Burnand K.G., Taylor P., Padayachee S., Suckling K.E., James C.H., Greaves D.R., Patel L. (2006) Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **26**, 1837–1844.

24. Berger M., Moscatelli H., Kulle B., Luxembourg B., Blouin K., Spannagl M., Lindhoff-Last E., Schambeck C.M. (2008) Association of *ADAMDEC1* haplotype with high factor VIII levels in venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* **99**, 905–908.
25. Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C., Bertina R.M. (2001) Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **21**, 731–738.
26. Çoban N., Güçlü Geyik F., Yıldırım Ö., Erginel Ünal-tuna N. (2017) [Investigating the role of ceramide metabolism-associated *CERS5* (*LASS5*) gene in atherosclerosis pathogenesis in endothelial cells]. *Türk. Kardiyol. Dern. Ars.* **45**, 118–125.
27. Barragán R., Coltell O., Portolés O., Asensio E.M., Sorlí J.V., Ortega-Azorín C., González J.I., Sáiz C., Fernández-Carrión R., Ordovas J.M., Corella D. (2018) Bitter, sweet, salty, sour and umami taste perception decreases with age: sex-specific analysis, modulation by genetic variants and taste-preference associations in 18 to 80 year-old subjects. *Nutrients*. **10**, pii: E1539.
28. Rawal S., Huedo-Medina T.B., Hoffman H.J., Swede H., Duffy V.B. (2017) Structural equation modeling of associations among taste-related risk factors, taste functioning, and adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. **25**, 781–787.
29. Zollbrecht C., Grassl M., Fenk S., Höcherl R., Hubauer U., Reinhard W., Esslinger U.B., Ebert S., Langmann T., Stark K., Hengstenberg C. (2013) Expression pattern in human macrophages dependent on 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Atherosclerosis*. **227**, 244–249.
30. Xiong W., Wang H., Lu L., Xi R., Wang F., Gu G., Tao R. (2017) The macrophage C-type lectin receptor CLEC5A (*MDL-1*) expression is associated with early plaque progression and promotes macrophage survival. *J. Transl. Med.* **15**, 234.

GENETIC PREDISPOSITION TO AN EARLY MYOCARDIAL INFARCTION

I. A. Goncharova^{1,2,*}, M. S. Nazarenko^{1,2,3}, N. P. Babushkina¹, A. V. Markov¹, T. B. Pecherina², V. V. Kashtalap², N. V. Tarasenko^{1,3}, A. V. Ponasenko², O. L. Barbarash², and V. P. Puzyrev^{1,3}

¹Research Institute for Medical Genetics Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, 650002 Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: irina.goncharova@medgenetics.ru

The aim of the study was to identify the specificity of the genetic structure of susceptibility to myocardial infarction (MI) in the light of patients' age ("early MI" denoting individuals who had the first MI before the age of 60 years, and the group of patients with the first "MI after 60 years"). A total of 355 patients were examined ($n = 121$ early MI and $n = 234$ with MI after 60 years) and 285 residents of the Siberian region (as a control group). Genotyping of 58 single nucleotide variants (SNPs) was performed using mass spectrometry on Agena (ex Sequenom) MassARRAY® System. Statistical processing was performed using Statistica 8.0 ("StatSoft Inc.", USA), as well as the "stats" and "genetics" packages in the R environment. The regulatory potential of SNPs were evaluated using the rSNPBase online service (<http://rsnp.psych.ac.cn/>). eQTL loci were identified using data from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project (<http://www.gtexportal.org/>) and the Blood eQTL online service (<https://genenetwork.nl/bloodeqtlbrowser/>). The genotypes rs1143674 "GG" of *ITGA4*, rs1333049 "CC" of *CDKN2B-AS1*, and rs3739998 CC *KIAA1462* are generally associated with MI. The genotypes rs3765124 AA of *ADAMDEC1* (OR = 2.03; 95% CI 1.23–3.33; $p = 0.004$) and rs2878771 GG of *AQP2* (OR = 2.24; 95% CI 1.23–4.09; $p = 0.006$) are associated with the development of MI at an early age, and rs1726866 TT of *TAS2R38* (OR = 1.82; 95% CI 1.11–2.89; $p = 0.009$) was the high-risk genotype for the first MI after 60 years. Genetic variants associated with MI are regulatory (rSNP) and affect the affinity of DNA binding to transcription factors, carry out post-transcriptional control of gene activity and change the level of gene expression in various tissues. Thus, early and late MI are based on both common genetic variants of *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462* genes and specific ones (*ADAMDEC1* and *AQP2* for early MI and *TAS2R38* for MI after 60 years).

Keywords: myocardial infarction, rSNP, eQTL, *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1*, *AQP2*, *TAS2R38*