

Сидько А. Р.¹, Титов Б. В.², Сухинина Т. С.¹, Мишушкина Л. О.³,
Киселев И. С.¹, Парфенова Е. В.¹, Фаворова О. О.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГАО ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

ПОИСК ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

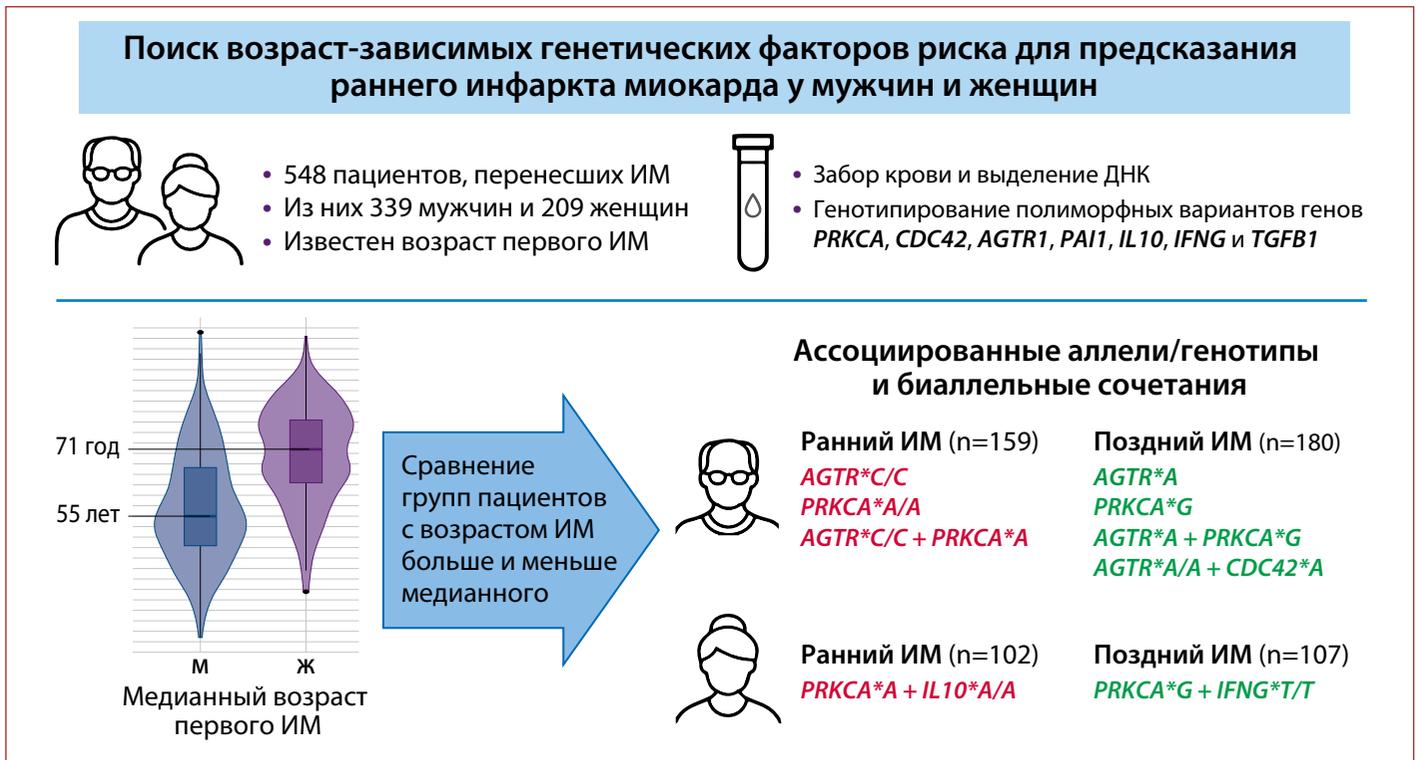
Цель	Оценка ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов: двух генов-мишеней микроРНК miR-375 (<i>PRKCA</i> и <i>CDC42</i>) и генов <i>AGTR1</i> , <i>PAI1</i> , <i>IL10</i> , <i>IFNG</i> и <i>TGFB1</i> , вовлеченных в патогенез атеросклероза как основной причины инфаркта миокарда (ИМ), с возрастом первого ИМ в группах пациентов разного пола.
Материал и методы	Генотипирование образцов ДНК из периферической крови 548 этнических русских пациентов с известным возрастом дебюта ИМ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Различия по частотам носительства аллелей и генотипов изучаемых полиморфных вариантов, а также их биаллельных сочетаний анализировали в группах пациентов с возрастом дебюта ИМ менее и более медианного.
Результаты	У мужчин выявлена ассоциация с возрастом первого ИМ носительства генотипов <i>AGTR1</i> rs5186*С/С ($p=0,016$; отношение шансов – ОШ 2,58; 95% доверительный интервал – ДИ 1,13–5,89) и <i>PRKCA</i> rs887797*А/А ($p=0,033$; ОШ 2,03; 95% ДИ 1,01–4,11), а также сочетаний <i>AGTR1</i> rs5186*С/С + <i>PRKCA</i> rs1010544*А ($p=0,0064$; ОШ 3,27; 95% ДИ 1,32–8,07), <i>AGTR1</i> rs5186*А + <i>PRKCA</i> rs887797*G ($p=0,0021$; ОШ 0,42; 95% ДИ 0,24–0,75) и <i>AGTR1</i> rs5186*А/А + <i>CDC42</i> rs12038474*А ($p=0,005$; ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,82). У женщин с возрастом первого ИМ были ассоциированы только сочетания <i>PRKCA</i> rs1010544*А + <i>IL10</i> rs1800896*А/А ($p=0,032$; ОШ 1,94; 95% ДИ 1,01–3,74) и <i>PRKCA</i> rs1010544*G + <i>IFNG</i> rs2430561*Т/Т ($p=0,026$; ОШ 0,20; 95% ДИ 0,044–0,96).
Заключение	Идентифицирован ряд полиморфных вариантов генома, ассоциированных с возрастом первого ИМ. Впервые показано, что набор таких вариантов различается у мужчин и женщин.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда; однонуклеотидный полиморфизм; возраст-зависимая генетическая предрасположенность; пол-зависимая генетическая предрасположенность
Для цитирования	Sidko A.R., Titov B.V., Sukhinina T.S., Minushkina L.O., Kiselev I.S., Parfyonova Ye.V. et al. Search for Age-Dependent Genetic Risk Factors for Predicting Early Myocardial Infarction in Men And Women. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(7):3–9. [Russian: Сидько А.Р., Титов Б.В., Сухинина Т.С., Мишушкина Л.О., Киселев И.С., Парфенова Е.В. и др. Поиск возраст-зависимых генетических факторов риска для прогнозирования раннего инфаркта миокарда у мужчин и женщин. <i>Кардиология</i> . 2025;65(7):3–9].
Автор для переписки	Титов Борис Васильевич. E-mail: titovborisvas@gmail.com

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) – острая форма ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующаяся некрозом участка миокарда вследствие прекращения его кровоснабжения. ИМ является одной из распространенных причин смертности в Российской Федерации (23,8%, по данным за 2023 г.) [1]. Он относится к многофакторным (мультифакториальным, комплексным) заболеваниям, на риск развития которых влияют как различные внешние воздействия [2], так и генетические факторы. Присущий ИМ менделевский характер наследования

свидетельствует о полигенной природе заболевания и является следствием носительства множества вариантов полиморфных генов [3].

Для поиска генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к полигенным заболеваниям, традиционно используют метод случай–контроль, сравнивая частоты аллелей и генотипов у больных и здоровых индивидов контрольной группы. С развитием высокопроизводительных технологий анализа генома такие исследования предпочтительно проводятся методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS).



В GWAS-каталоге [4] для ИМ как отдельного заболевания на 2024 г. представлено 24 опубликованных исследования, проведенных в различных популяциях. Выявленные в этих работах статистически значимые ассоциации генетических вариантов с риском развития ИМ характеризуются значениями p в диапазоне от 5×10^{-8} (принятый для полногеномных исследований минимальный уровень значимости) до 1×10^{-140} и небольшими значениями отношения шансов (ОШ) в диапазоне 1,03–1,39. Проведение таких исследований для каждой этнической группы требует значительных ресурсов, а воспроизводимость результатов GWAS может быть относительно низкой, даже при выборках с объемом в несколько миллионов человек (например, для выборки биобанка Великобритании объемом 4 397 962 человека она составляла 58,1%) [5]. Поэтому классический подход «ген–кандидат» сохраняет свою актуальность.

Спектр известных факторов риска (ФР), а также некоторые патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ИМ, у молодых и пожилых пациентов с ИМ могут существенно различаться [6]. К числу рассматриваемых в этом обзоре ФР, которые могут быть ассоциированы с развитием ИМ в разном возрасте, относят и генетические факторы, однако в основном внимание уделяли одной группе пациентов с дебютом ИМ в возрасте до 55 лет («ранний» ИМ) [7, 8]. Число исследований, в которых сравнивали спектры ассоциированных с ИМ генов у пациентов с ранним и позд-

ним дебютом заболевания, используя контрольную группу здоровых, ограничено. Можно назвать работу R. Tomaiulo и соавт. [9], в которой изучали возможное участие вариантов протромботических генов в качестве ФР развития острого ИМ у различных по полу и возрасту субъектов из Южной Италии. В работе В. V. Titov и соавт. [10] у пациентов русского этнического происхождения с дебютом ИМ до 60 лет наблюдали значительно больший вклад вариантов генов, связанных с воспалительными реакциями, в формирование риска развития ИМ, чем у пациентов с более поздним дебютом ИМ. В работе И. А. Гончаровой и соавт. [11], также выполненной на выборке русских пациентов, ранний ИМ оказался ассоциирован с носительством полиморфных вариантов генов *ADAMDEC1* и *AQP2*, а поздний ИМ – с полиморфизмом *TAS2R38*.

В случае возраст-зависимых заболеваний, таких как ИМ, применение стандартного подхода случай–контроль связано с рядом сложностей [12], большинство из которых возникает на этапе формирования контрольной группы. Одним из путей преодоления этой проблемы для выявления особенностей генетической архитектуры ИМ в разном возрасте может быть проведение прямого сравнения групп молодых и пожилых пациентов. Однако мы не нашли в литературе ни одного подобного исследования.

Спектр генетических вариантов, ассоциированных с ИМ – возраст-зависимым заболеванием с полигенным типом наследования, – может существенно различаться у пациентов с разным возрастом первого ИМ.

Цель

Оценка ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов: двух генов-мишеней микроРНК miR-375 (*PRKCA* и *CDC42*) и вариантов генов *AGTR1*, *PAII*, *IL10*, *IFNG* и *TGFB1*, вовлеченных в патогенез атеросклероза как основной причины ИМ, с возрастом первого ИМ при сравнении групп пациентов разного пола с разным возрастом его дебюта.

Материал и методы

Ретроспективное исследование одобрено этическим комитетом «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» № 241 от 26.11.2018 и проведено в 2020–2023 гг. В исследовании участвовали 548 пациентов, перенесших ИМ; из них 288 проходили лечение в ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России и 260 – в ГКБ № 51 ДЗМ, которые наблюдались на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. Диагноз ИМ ставился согласно клиническим критериям Четвертого универсального определения ИМ 2018 г. [13]. Все пациенты были этническими русскими и давали информированное согласие на участие в исследовании.

Частоты носительства отдельных аллелей/генотипов полиморфных участков, а также их биаллельных сочетаний сравнивали напрямую у пациентов с дебютом ИМ в более раннем и более позднем возрасте. В связи с тем что возраст первого ИМ существенно различается между полами [14], все сравнения проводили отдельно для мужчин и женщин. Основанием для использования половой сегрегации при анализе послужила используемая в клинической практике методология формирования шкал риска развития сердечно-сосудистых заболеваний отдельно для мужчин и женщин [15, 16].

Из числа этих пациентов формировали группы мужчин и женщин с дебютом ИМ в более раннем и более позднем возрасте, разделяя их на группы сравнения согласно медианному возрасту. К 1-й группе отнесены пациенты, у которых возраст дебюта ИМ был меньше его медианного возраста: <55 лет у мужчин (n=159) и <71 года у жен-

щин (n=102). Остальные пациенты с первым ИМ в более позднем возрасте входили в соответствующие группы сравнения: ≥55 лет у мужчин (n=180) и ≥71 года у женщин (n=107).

Включенные в настоящее исследование гены-кандидаты и их полиморфные варианты приведены в таблице 1. Это *PRKCA* (rs887797, rs1010544), *CDC42* (rs12038474) [13], *AGTR1* (rs5186), *PAII* (rs1799889), *IL10* (rs1800896), *IFNG* (rs2430561) и *TGFB1* (rs1800471).

ДНК выделяли из образцов периферической крови с помощью наборов QIAamp DNA Blood Kits («QIAGEN») и ExtractDNA Blood («Евроген»). Генотипирование полиморфных вариантов генов *AGTR1* (rs5186), *IL10* (rs1800896), *PRKCA* (rs887797, rs1010544) и *CDC42* (rs12038474) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием смеси для ПЦР TaqMan® Genotyping Master Mix и наборов праймеров и флуоресцентно-меченных зондов TaqMan® SNP Genotyping Assay. Для генов *IFNG* (rs2430561), *PAII* (rs1799889) и *TGFB1* (rs1800471) генотипирование выполнено методом аллель-специфичной ПЦР. Для подтверждения полученных результатов повторно типировали 10% случайно отобранных образцов ДНК.

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга по критерию хи-квадрат проводили с использованием программного обеспечения Haploview 4.2 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>).

Ассоциацию с возрастом дебюта ИМ носительства аллелей и генотипов выбранных SNP, а также их биаллельных сочетаний оценивали с помощью программного обеспечения APSampler, использующего динамический метод Монте-Карло и Байесовскую непараметрическую статистику (<https://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Под ассоциированным с ИМ биаллельным сочетанием понимается совместное носительство двух аллелей/генотипов, каждый из которых характеризуется меньшей значимостью ассоциации, чем сочетание [17]. Уровни значимости найденных ассоциаций оценивали по значениям точного критерия Фишера и ОШ. Величины р счи-

Таблица 1. Гены-кандидаты, их характеристика и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), выбранные для анализа ассоциации их вариантов с инфарктом миокарда

Ген	Хромосомная локализация	rs ID	SNP	Продукт гена
<i>IL10</i>	1q32.1	rs1800896	-1082G>A	Интерлейкин-10
<i>CDC42</i>	1p36.12	rs12038474	-864G>A	Гомолог белка-42, контролирующего клеточное деление
<i>AGTR1</i>	3q24	rs5186	1166A>C	Рецептор ангиотензина II 1-го типа
<i>PAII</i>	7q22.1	rs1799889	-6754G>5G	Ингибитор активатора плазминогена
<i>IFNG</i>	12q15	rs2430561	874A>T	Интерферон-гамма
<i>PRKCA</i>	17q24.2	rs887797	-1703G>A	Протеинкиназа С-альфа
		rs1010544	-559T>C	
<i>TGFB1</i>	19q13.2	rs1800471	915G>C	Трансформирующий ростовой фактор-бета-1

тали значимыми при уровне <0,05 при условии, что значения 95% доверительного интервала (ДИ) для ОШ не пересекали 1.

Результаты

При анализе распределения генотипов у включенных в исследование пациентов выявили соблюдение равновесия генотипов Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) для исследованных полиморфных участков генов, кроме rs5186 гена *AGTR1* ($p = 0,0006$).

На скрипичной диаграмме (см. рис. 1) визуализированы данные по распределению возрастов первого ИМ у мужчин и у женщин. Медианный возраст дебюта ИМ у мужчин составил 55 лет, у женщин – 71 год, что свидетельствует о более раннем возрасте дебюта ИМ у мужчин по сравнению с женщинами среди этнических русских.

При сравнении мужчин, разделенных на подгруппы с возрастом дебюта <55 лет и ≥55 лет (табл. 2), выявлена ассоциация с более ранним ИМ носительства генотипов *AGTR1* rs5186*С/С (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,13–5,89; $p = 0,016$) и *PRKCA* rs887797*А/А (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,01–4,11; $p = 0,033$). Кроме того, выявлен ряд ассоциированных с возрастом дебюта ИМ биаллельных сочетаний, все из которых включали вариант *AGTR1* rs5186 и различные варианты генов *PRKCA* и *CDC42*. Генотип *AGTR1**С/С в составе сочетания с аллелем *PRKCA* rs1010544*А (последний в одиночку незначим) более значимо ассоциирован с ранним ИМ (ОШ 3,27; 95% ДИ 1,32–8,07; $p = 0,0064$), чем в отдельности. С более поздним

дебютом (≥55 лет) были ассоциированы сочетания аллелей *AGTR1**А и *PRKCA* rs887797*G (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,24–0,75; $p = 0,0021$), а также генотипа *AGTR1**А/А и аллеля *CDC42* rs12038474*А (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27–0,82; $p = 0,005$). Таким образом, анализ биаллельных сочетаний, формирующихся в результате кумулятивного вклада их полиморфных вариантов в предрасположенность к развитию ИМ, позволил выявить еще один возраст-зависимый вариант гена *PRKCA* – rs1010544, а также вариант гена *CDC42*.

При сравнении женщин, разделенных на подгруппы в соответствии с медианным возрастом дебюта ИМ в 71 год, ассоциаций отдельных аллелей и генотипов не наблюдали. Как показано в таблице 3, выявлены только ассоциации сочетания аллеля *PRKCA* rs1010544*А и генотипа *IL10* rs1800896*А/А с возрастом дебюта ИМ <71 года (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,01–3,74; $p = 0,032$) и сочетания аллеля *PRKCA* rs1010544*G и генотипа *IFNG* rs2430561*Т/Т (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,044–0,96; $p = 0,026$) с возрастом дебюта ИМ в 71 год и старше.

Обсуждение

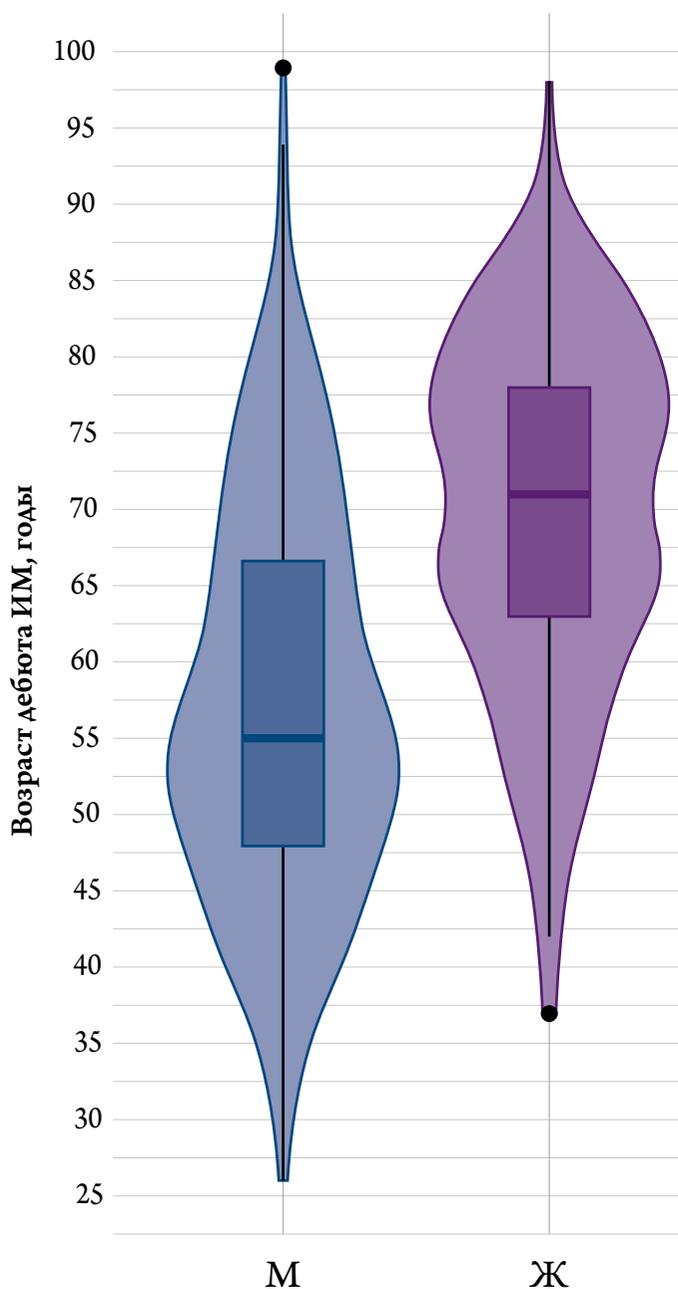
Многолетние наблюдения свидетельствуют, что мужчины подвержены большему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем женщины. Так, распространенность ИМ среди населения российских регионов, согласно данным 2022 г., составила 5,2% среди мужчин и 1,5% среди женщин [18]. Одним из факторов, приводящих к таким различиям, может быть более ранний возраст дебюта ИМ у мужчин. Согласно оценкам, полученным

Таблица 2. Частоты носительства аллелей, генотипов и биаллельных сочетаний исследуемых генов, значимо различающиеся в подгруппах мужчин с возрастом первого ИМ <55 лет и ≥55 лет

Ген, ID	Носительство аллелей, генотипов и аллельных сочетаний	Пациенты с первым ИМ в возрасте <55 лет (n=159)	Пациенты с первым ИМ в возрасте ≥55 лет (n=180)	p	ОШ (95% ДИ)
Аллели и генотипы					
<i>AGTR1</i> rs5186	С (С/С+А/С)	0,39	0,36	—	—
	А (А/А+А/С)	0,88	0,95	0,016	0,39 (0,17–0,88)
	С/С	0,12	0,05	0,016	2,58 (1,13–5,89)
	А/С	0,27	0,31	—	—
	А/А	0,61	0,64	—	—
<i>PRKCA</i> rs887797	А (А/А+А/Г)	0,57	0,52	—	—
	Г (Г/Г+А/Г)	0,86	0,93	0,033	0,49 (0,24–0,99)
	А/А	0,14	0,07	0,033	2,03 (1,01–4,11)
	А/Г	0,43	0,45	—	—
	Г/Г	0,43	0,48	—	—
Биаллельные сочетания					
<i>AGTR1</i> rs5186 + <i>PRKCA</i> rs1010544	С/С + А (А/А+А/Г)	0,13	0,04	0,0064	3,27 (1,32–8,07)
<i>AGTR1</i> rs5186 + <i>PRKCA</i> rs887797	А (А/А+А/С) + Г (Г/Г+А/Г)	0,75	0,87	0,0021	0,42 (0,24–0,75)
<i>AGTR1</i> rs5186 + <i>CDC42</i> rs12038474	А/А + А (А/А+А/Г)	0,14	0,26	0,005	0,47 (0,27–0,82)

ИМ – инфаркт миокарда; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. Скрипичные диаграммы распределения возрастов дебюта ИМ у мужчин (М; n=339) и у женщин (Ж; n=209)



Прямоугольник в центре каждой диаграммы представляет межквартильный диапазон, исходящие из него тонкие черные линии – границы 95% ДИ, толстая линия внутри прямоугольника – медиана, черные точки – выпадающие за ДИ значения. ИМ – инфаркт миокарда; ДИ – доверительный интервал.

нами в репрезентативной выборке из 549 пациентов русской этнической принадлежности, медианный возраст дебюта ИМ составил 55 лет у мужчин и 71 год у женщин. Более ранний возраст первого ИМ у мужчин по сравнению с женщинами наблюдается и в других этносах [14]. Исходя из этих данных, мы провели возраст-зависимый анализ генетической предрасположенности к ИМ отдельно для мужчин и женщин. В отличие от предшествующих исследований, в которых в поисках возраст-зависимых генетических факторов риска развития ИМ сравнивали каждую из сформированных по возрастному принципу групп с одной и той же контрольной группой [9–11], в настоящей работе мы провели прямое сравнение частот носительства аллелей/генотипов исследуемых полиморфных участков в группах пациентов с дебютом ИМ в более раннем и более позднем возрасте. Этот подход обладает, по нашему мнению, значительным преимуществом, поскольку при сравнении больных возраст-зависимыми заболеваниями со здоровыми индивидами гораздо труднее сформировать сбалансированные выборки. Так, нельзя гарантировать, что заболевание не разовьется у индивидов контрольной группы спустя некоторое время после ее формирования. К искажению результатов может приводить также различное воздействие других, негенетических факторов, на группы больных и здоровых [19].

Проведенное исследование выявило ассоциацию с возрастом развития ИМ носительства 6 полиморфных участков 5 генов: *AGTR1*, *PRKCA* (rs887797 и rs1010544) и *CDC42* у мужчин и *PRKCA* (rs1010544), *IL10* и *IFNG* у женщин, из которых только один вариант – *PRKCA* rs1010544 – выявлен у мужчин и женщин. Таким образом, убедительно показаны различия в спектре ассоциированных с ИМ генов у пациентов с ранним и поздним дебютом заболевания. Различается и уровень значимости выявленных у мужчин и женщин ассоциаций: для генов *AGTR1* и *PRKCA* (rs887797) у мужчин наблюдали ассоциацию индивидуальных полиморфных вариантов с возрастом ИМ, тогда как у женщин все возраст-ассоциированные варианты были обнаружены только в составе биаллельных сочетаний. Для продуктов генов *PRKCA*, *CDC42* и *IL10* возраст-зависимая ассоциация с ИМ наблюдается впервые.

Таблица 3. Частоты носительства биаллельных сочетаний исследуемых генов, значительно различающиеся в подгруппах женщин с возрастом первого ИМ <71 года и женщин с первым ИМ в возрасте ≥71 года

Ген, ID	Носительство биаллельных сочетаний	Пациенты с первым ИМ в возрасте <71 года (n=102)	Пациенты с первым ИМ в возрасте ≥71 года (n=107)	p	ОШ (95% ДИ)
<i>PRKCA</i> rs1010544 + <i>IL10</i> rs1800896	A (A/A+A/G) + A/A	0,34	0,21	0,032	1,94 (1,01–3,74)
<i>PRKCA</i> rs1010544 + <i>IFNG</i> rs2430561	G (G/G+A/G) + T/T	0,02	0,1	0,026	0,20 (0,044–0,96)

ИМ – инфаркт миокарда; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Ранее мы показали, что одним из звеньев патогенеза ИМ может быть нарушение регуляции апоптоза и динамики актина в миокарде, опосредованное эффектами регуляторной некодирующей микроРНК miR-375, и нескольких ее ключевых генов-мишеней, экспрессирующихся в кардиомиоцитах [20]. Гены *PRKCA* и *CDC42* относятся к числу этих генов [21–23]. Кроме того, *PRKCA* может играть важную роль в изменении сократительной активности кардиомиоцитов [24], а *CDC42* – в модуляции воспалительных реакций [21]. Все эти процессы имеют критическое значение для развития ИМ.

Из пяти включенных в исследование генов, связанных с воспалительными реакциями и вовлеченных в патогенез атеросклероза как основной причины ИМ (*AGTR1*, *PAII*, *IL10*, *IFNG* и *TGFB1*) [25] (см. табл. 1), ассоциация с ИМ выявлена для трех – *AGTR1*, *IL10* и *IFNG*. Данные об ассоциации варианта гена *AGTR1* с возрастом ИМ у мужчин хорошо согласуются с результатами, полученными нами ранее при анализе кривых дожития для носителей различных генетических вариантов в общей группе пациентов с ИМ [26]. Вариант *IFNG* имел обратное направление ассоциации с риском развития ИМ в молодом возрасте в популяции из Турции [27]. Такое противоречие может объясняться как этническими особенностями, так и нелинейными эпистатическими взаимодействиями между вариантами *IFNG* и *PRKCA* в составе выявленного нами сочетания.

Нельзя не отметить, что анализ, проведенный в общей группе пациентов, не разделенных по полу, и потому характеризующихся усредненным значением медианы возраста дебюта в 62 года, оказался неинформативным, что отражает неэффективность такого подхода применительно к ИМ.

К числу ограничений настоящего исследования относится необходимость валидации его результатов на независимой выборке пациентов с ИМ русской этнической принадлежности. Кроме того, полученные данные не могут быть автоматически перенесены на другие этносы и популяции.

Заключение

В настоящем исследовании нам удалось показать ассоциацию ряда полиморфных вариантов генома с возрас-

том развития инфаркта миокарда, причем набор таких вариантов различается у мужчин и женщин. Полученные результаты в перспективе могут быть использованы для усовершенствования существующих шкал риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с целью своевременного выявления индивидов российской популяции, в первую очередь мужчин, имеющих высокий риск развития инфаркта миокарда в молодом возрасте, и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Растущий интерес к разработке методов клеточной терапии инфаркта миокарда открывает еще одну интересную перспективу для применения полученных результатов. Генотипирование образцов ДНК доноров клеток по вариантам таких генов, как *PRKCA* и *CDC42*, вовлеченных в ассоциированные с инфарктом миокарда патологические процессы в сердце, может способствовать выбору оптимального биоматериала для трансплантации, который в меньшей степени, чем как миокард реципиента, подвержен ранним патологическим изменениям, а, возможно, будет оказывать и некоторый протективный эффект путем усиления васкуляризации, стимуляции сократительной функции кардиомиоцитов, подавления апоптотических реакций и т. п.

Так или иначе, только подтверждение полученных нами результатов на независимых выборках, которое станет предметом дальнейших исследований, поможет сделать окончательные выводы о вкладе полиморфизма генов *PRKCA*, *CDC42*, *AGTR1*, *IL10* и *IFNG* в развитие инфаркта миокарда.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 124020700117–3 «Разработка васкуляризованных тканеинженерных конструкций на основе клеточных пластов для стимуляции регенеративных/репаративных процессов в сердце».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 24.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2023. Statistical book. - М.: Rosstat; 2023. - 179p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2023. Статистический сборник. - М.: Росстат; - 2023. – 179с. Доступно на: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>]
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617
3. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(1):1–23. DOI: 10.4330/wjc.v8.i1.1
4. GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies. [Internet] Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>
5. O’Sullivan JW, Ioannidis JPA. Reproducibility in the UK biobank of genome-wide significant signals discovered in earlier genome-wide association studies. *Scientific Reports*. 2021;11(1):18625. DOI: 10.1038/s41598-021-97896-y
6. Sagris M, Antonopoulos AS, Theofilis P, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamandris S et al. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2022;118(10):2281–92. DOI: 10.1093/cvr/cvab264

7. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: The ARIC Community Surveillance Study. *Circulation*. 2019;139(8):1047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
8. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C et al. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):337–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054
9. Tomaiuolo R, Bellia C, Caruso A, Di Fiore R, Quaranta S, Noto D et al. Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10(1):235. DOI: 10.1186/1479-5876-10-235
10. Titov BV, Osmak GJ, Matveeva NA, Kukava NG, Shakhnovich RM, Favorov AV et al. Genetic risk factors for myocardial infarction more clearly manifest for early age of first onset. *Molecular Biology Reports*. 2017;44(4):315–21. DOI: 10.1007/s11033-017-4112-5
11. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P., Markov A.V., Pecherina T.B., Kashtalov V.V. et al. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Molecular biology*. 2020;54(2):224–32. [Russian: Гончарова И.А., Назаренко М.С., Бабушкина Н.П., Марков А.В., Печерина Т.Б., Кашталов В.В. и др. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. *Молекулярная биология*. 2020;54(2):224–32]. DOI: 10.31857/S0026898420020044
12. Tenny S, Kerndt CC, Hoffman MR. *Case Control Studies*. In: *StatPearls*. -Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 28846237. [Internet]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448143/>
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):107–38. [Russian: Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. и др. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):107–38]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-107-138
14. Beller J, Bauersachs J, Schäfer A, Schwettmann L, Heier M, Peters A et al. Diverging Trends in Age at First Myocardial Infarction: Evidence from Two German Population-Based Studies. *Scientific Reports*. 2020;10(1):9610. DOI: 10.1038/s41598-020-66291-4
15. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47. DOI: 10.1161/01.CIR.97.18.1837
16. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
17. Favorov AV, Andreevski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov Chain Monte Carlo Technique for Identification of Combinations of Allelic Variants Underlying Complex Diseases in Humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113–21. DOI: 10.1534/genetics.105.048090
18. Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Yarovaia E.B. et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):9–19. [Russian: Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):9–19]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4952
19. Greenland S, Morgenstern H. Confounding in Health Research. *Annual Review of Public Health*. 2001;22(1):189–212. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.22.1.189
20. Osmak G, Kiselev I, Baulina N, Favorova O. From miRNA Target Gene Network to miRNA Function: miR-375 Might Regulate Apoptosis and Actin Dynamics in the Heart Muscle via Rho-GTPases-Dependent Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9670. DOI: 10.3390/ijms21249670
21. Niermann C, Gorresen S, Klier M, Gowert NS, Billuart P, Kelm M et al. Oligophrenin1 protects mice against myocardial ischemia and reperfusion injury by modulating inflammation and myocardial apoptosis. *Cellular Signalling*. 2016;28(8):967–78. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.04.008
22. Chen B, Luo L, Wei X, Gong D, Li Z, Li S et al. M1 Bone Marrow-Derived Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Inhibit Angiogenesis and Myocardial Regeneration Following Myocardial Infarction via the MALAT1/MicroRNA-25-3p/CDC42 Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):9959746. DOI: 10.1155/2021/9959746
23. Wang A, Nomura M, Patan S, Ware JA. Inhibition of Protein Kinase Ca Prevents Endothelial Cell Migration and Vascular Tube Formation In Vitro and Myocardial Neovascularization In Vivo. *Circulation Research*. 2002;90(5):609–16. DOI: 10.1161/01.RES.0000012503.30315.E8
24. Liu Q, Chen X, MacDonnell SM, Kranias EG, Lorenz JN, Leitges M et al. Protein Kinase Ca , but Not PKC β or PKC γ , Regulates Contractility and Heart Failure Susceptibility: Implications for Ruboxistaurin as a Novel Therapeutic Approach. *Circulation Research*. 2009;105(2):194–200. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.195313
25. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6702. DOI: 10.3390/ijms22136702
26. Sidko A.R., Osmak G.Zh., Titov B.V., Sukhinina T.S., Favorova O.O. Polymorphic variants of the PIK3CA, CDKN2B-AS1 and AGTR1 genes associated with age of myocardial infarction onset. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):43–8. [Russian: Сидько А.Р., Осмак Г.Ж., Титов Б.В., Сухинина Т.С., Фаворова О.О. Полиморфные варианты генов PIK3CA, CDKN2B-AS1 и AGTR1 ассоциированы с возрастом дебюта инфаркта миокарда. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):43–8]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601143
27. Akadam-Teker AB, Teker E, Daglar-Aday A, Pekkoc-Uyanik KC, Aslan EI, Kucukhuseyin Ö et al. Interactive effects of interferon-gamma functional single nucleotide polymorphism (+874 T/A) with cardiovascular risk factors in coronary heart disease and early myocardial infarction risk. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(11):8397–405. DOI: 10.1007/s11033-020-05877-7