

АССОЦИАЦИЯ rs429358 И rs7412 ГЕНА *APOE* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Семаев С.Е., Шахтштейн Е.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в индустриально развитых странах. Патология липидного обмена, лежащая в основе атеросклеротического процесса, является одним из основных факторов риска развития ССЗ. Генетические маркеры предрасположенности к развитию нарушений липидного обмена могут быть использованы для ранней диагностики и разработки программ первичной профилактики ССЗ. Аполипопротеин Е является основным аполипопротеином хиломикронов и необходим для нормального катаболизма компонентов липопротеинов, богатых триглицеридами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнить анализ ассоциации rs7412 и rs429358 гена *APOE* с риском инфаркта миокарда (ИМ) у населения Западной Сибири (Россия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная группа (9360 человек, 45–69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7$ лет) была сформирована из жителей г. Новосибирска, обследованных в период 2003–2005 гг. в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). От каждого участника исследования было получено информированное согласие на обследование (включающее взятие

биологических материалов). Для генетического исследования из основной группы методом случайных чисел были отобраны 2690 человек. После исключения неподтвержденных случаев ИМ и умерших не от ИМ размер выборки составил 2286 человек. Конечными точками исследования являлись ИМ, инсульт и смерть от всех причин. Данные были получены из следующих источников: (I) повторное клиническое обследование выборки в 2006–2008 гг., 2015 г.; (II) базы данных: Регистр инфаркта миокарда города Новосибирска, Регистр инсульта города Новосибирска и Регистр смертности города Новосибирска (сбор данных регистра проводится в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН с 1988 г. по настоящее время). Группа с ИМ составила 183 человека (128 мужчин, 55 женщин). Критерии включения: ИМ, случившийся в период наблюдения (по данным всех регистров и повторных скринингов); ИМ в анамнезе, подтвержденный инструментальными методами обследования. Критерии исключения: ИМ в анамнезе, не подтвержденный инструментальными методами обследования. ДНК из крови была выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs429358 и rs7412 гена *APOE* проводилось методом real-time PCR на приборе StepOnePlus Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Статистическая значимость различий частот аллелей и проверка соблюдения равновесия Харди – Вайнберга были рассчитаны с применением критерия χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена ассоциация rs429358 и rs7412 гена *APOE* с развитием ИМ у мужчин ($p = 0,009$) и в общей группе ($p = 0,001$). Носительство генотипа $\epsilon 2\epsilon 4$ связано с повышенным риском развития ИМ у мужчин (ОШ = 3,931; 95% ДИ: 1,772–8,720; $p < 0,0001$) и в общей группе (ОШ = 3,753; 95% ДИ: 1,976–7,127; $p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании подтверждена статистически значимая ассоциация между генотипами rs7412 и rs429358 и развитием ИМ как у мужчин, так и в общей группе у населения Западной Сибири (Россия). Структурные изменения ДНК мо-

гут независимо влиять на риск развития инфаркта миокарда. Лица с подтверждённым повышенным генетическим риском могут получить дополнительную мотивацию для ведения здорового образа жизни. Данные о генетических факторах риска патологии могут быть использованы для оптимизации клинического ведения пациентов.

ASSOCIATION OF rs429358 AND rs7412 OF THE APOE GENE WITH A RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION

Semaev S.E., Shakhtshneider E.V., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in industrialized countries. The pathology of lipid metabolism, which underlies the atherosclerotic process, is one of the main risk factors for the development of CVD. Genetic markers of predisposition to the development of lipid metabolism disorders can be used for early diagnosis and development of programs for the primary prevention of CVD. Apolipoprotein E is the main apolipoprotein of chylomicrons and is required for the normal catabolism of triglyceride-rich lipoprotein components.

THE AIM

To analyze the association of rs7412 and rs429358 of the *APOE* gene with the risk of myocardial infarction (MI) in the population of Western Siberia (Russia).

MATERIALS AND METHODS

The main group (9360 people, 45–69 years old, mean age – 53.8 ± 7 years) was formed from residents of Novosibirsk, surveyed in 2003–2005. within the framework of the International multicenter project “Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Eastern Europe” HAPIEE. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Informed consent was obtained from each study participant for the examination (including the collection of biological materials). For genetic research, 2690 people were selected from the main group by random num-

ber method. After excluding unconfirmed MI cases and non-MI deaths, the sample size was 2286 people. The endpoints of the study were MI, stroke, and death from all causes. Data were obtained from the following sources: (I) clinical re-survey of the sample in 2006–2008, 2015; (II) databases: Novosibirsk City Myocardial Infarction Registry, Novosibirsk City Stroke Registry, and Novosibirsk City Mortality Registry (register data are collected at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences from 1988 to the present). The group with MI consisted of 183 people (128 men, 55 women). Inclusion criteria: MI that occurred during the observation period (according to all registries and repeated screenings); MI in history, confirmed by instrumental methods of examination. Exclusion criteria: history of MI, not confirmed by instrumental methods of examination. DNA from blood was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping of rs429358 and rs7412 of the *APOE* gene was carried out by the Real-Time PCR method on the StepOne-Plus Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, USA). Significance of differences in allele frequencies and verification of compliance with the Hardy – Weinberg equilibrium were calculated using Pearson’s χ^2 test.

RESULTS

The association of rs429358 and rs7412 of the *APOE* gene with the development of MI in men ($p = 0.009$) and in the general group ($p = 0.001$) was revealed. Carrying the $\epsilon 2\epsilon 4$ genotype is associated with an increased risk of MI in men (OR = 3.931; 95% CI: 1.772–8.720; $p < 0.0001$) and in the general group (OR = 3.753; 95% CI: 1.976–7.127; $p < 0.0001$).

CONCLUSION

Our study confirmed a statistically significant association between the genotypes rs7412 and rs429358 and the development of MI both in men and in the general group of the population of Western Siberia (Rus-

sia). Structural changes in DNA can independently affect the risk of myocardial infarction. Individuals with confirmed increased genetic risk may receive additional motivation to lead a healthy lifestyle. Data on genetic risk factors for pathology can be used to optimize the clinical management of patients.

Для цитирования: Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И. Ассоциация rs429358 и rs7412 гена *APOE* с риском развития инфаркта миокарда. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(3): 91-93. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-91-93

For citation: Semaev S.E., Shakhtshneider E.V., Shcherbakova L.V., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I. Association of rs429358 and rs7412 of the *APOE* gene with a risk of myocardial infarction. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(3): 91-93. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-91-93