

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiiev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

- | | | | |
|--|----|---|--|
| В.А. Мельник
Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников | 67 | V.A. Melnik
Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren | |
| Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов
Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости | 72 | E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov
Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development | |
| О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова
Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i> | 81 | O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova
Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment | |
| В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов
Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс» | 88 | V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav
Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus» | |
| Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова
Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения | 96 | L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova
Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation | |

Клиническая медицина

Clinical medicine

- | | | | |
|---|-----|---|--|
| А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар
Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь | 102 | A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar
The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus | |
| С.В. Зыблева
Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки | 113 | S.V. Zybleva
Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation | |
| А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева
Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка | 122 | A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva
Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium | |

- М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова**
Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы 130
- Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев**
Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста 135
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко**
Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области 143
- М.М. Шепетько, И.О. Стома**
Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 151
- Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова**
Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами 157

Обмен опытом

- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова**
Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси 168
- Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген**
Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев) 175

Experience exchange

- Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova**
Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus
- E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen**
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)

УДК 574.3:575.174.015.3:616.151.5-
-055.1(476)

А.Г. Булгак¹, И.Б. Моссэ², О.В. Зотова¹,
Т.С. Королева¹, Н.В. Николаева³,
А.Л. Гончар²

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА СРЕДИ МУЖЧИН ИЗ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

¹РНПЦ «Кардиология» МЗ РБ, г. Минск, Беларусь;

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь;

³УО «Гомельский государственный медицинский университет». г. Гомель, Беларусь

В статье приведены результаты молекулярно-генетического анализа 19 полиморфных вариантов в генах белков, ответственных за коагуляцию (*F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6* и *PAI-1*), регуляцию тонуса сосудов (*eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF* и *ACE*) и липидный обмен (*LDLR* и *APOE*) среди мужчин с инфарктом миокарда (ИМ) из Республики Беларусь. Проведен анализ частоты распространенности риск-ассоциированных генотипов с ИМ в зависимости от возраста пациентов. Показано, у каждого второго пациента (47,6% пациентов в рамках данного исследования) с ИМ имеется шесть и более риск-ассоциированных генотипов, для 7,2% обследованных пациентов с ИМ – десять и более генетических факторов риска.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетический полиморфизм, регуляция тонуса сосудов, липидный обмен, коагуляция

Введение

На протяжении длительного времени заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) человека занимают лидирующее место среди причин смертности в развитых странах мира и по прогнозам будут сохранять его в ближайшие годы [1]. В настоящее время каждая третья смерть в Европе происходит по причине ССЗ [2]. В международном исследовании INTERHEART были выделены 9 определяющих факторов, ответственных за 90% риска развития инфаркта миокарда (ИМ): дислипидемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, депрессия), гиподинамия, злоупотребление алкоголем, низкое потребление овощей и фруктов. Семейный анамнез был выделен в качестве независимого фактора риска ИМ, при этом его предикторная роль не зависела от возраста, пола, этнических, географических, социально-экономических и традиционных факторов риска [3]. Логическим продолжением этой работы было более детальное из-

учение роли наследственности в патогенезе ИМ [4]. Исследования на близнецовых парах позволили сделать заключения о значительном вкладе наследственной компоненты в развитие ССЗ – более 50%. Понимание генетической основы ИМ не только позволит понять патогенез заболевания, но также будет являться основой при разработке терапевтических стратегий.

По данным Республиканского научно-практического центра «Кардиология» МЗ Беларуси общая заболеваемость ИМ в Республике Беларусь в 2019 году составила 178,1 человек на 100 тыс. взрослого населения. Количество впервые заболевших ИМ в 2019 год составило немногим более 12 тыс. человек, при этом смертность на 100 тыс. человек находилась на уровне 15,6 человек. В целом, за последние 15 лет число впервые заболевших остается более-менее постоянным, за последние 5 лет наблюдается также тенденция к снижению данного показателя.

До настоящего времени в исследованиях генетических факторов предрасполо-

женности к ИМ наиболее распространен подход, связанный с анализом генов-кандидатов, предположительно влияющих на риск развития ИМ. Полиморфные варианты выбираются на основании их локализации в генах, продукты которых участвуют в биологических реакциях, включенных в патофизиологические процессы. Как итог, статистически значимые различия в частотах встречаемости полиморфных вариантов генов в группах пациентов и здоровых людей позволяют предположить их ассоциацию с риском развития ИМ. Используя этот подход, удалось выявить полиморфные варианты, ассоциированные с риском ИМ, в генах белков, ответственных за коагуляцию (*F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6* и *PAI-1*), регуляцию тонуса сосудов (*eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF* и *ACE*) и липидный обмен (*LDLR* и *APOE*).

Таким образом, цель настоящего исследования – оценить частоту распространенности риск-ассоциированных с ИМ генотипов по ряду полиморфных вариантов генов среди пациентов из Республики Беларусь.

Материал и методы исследования

Группа пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), состояла из 166 мужчин, средний возраст которых составил $56,3 \pm 11,0$ лет. Среди мужчин с ИМ ожирение было выявлено у 30,7% (51/166), избыточный вес – у 33,7% (56/166), сахарный диабет 2 типа (СД2) – у 15,1% (15/166), артериальная гипертензия – у 88,0% (146/166). После разъяснительной беседы и добровольного согласия в письменной форме всех обследуемых пациентов сделан забор 5 мл венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований. Образцы крови больных были предоставлены Республиканским научно-практическим центром «Кардиология» МЗ Беларуси.

В ходе анализа опубликованных результатов исследований зарубежных и отечественных авторов были отобраны гены-кандидаты, полиморфизм в которых оказался ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ и, в частности, ИМ. К ним

относятся гены, ответственные за коагуляцию (*F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6* и *PAI-1*), регуляцию тонуса сосудов (*eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF* и *ACE*), липидный обмен (*LDLR* и *APOE*).

Генотипирование по полиморфизмам 4G/5G (rs1799889) гена *PAI-1*, g.20210G>A (rs1799963) гена *F2*, c.1691G>A (rs6025) гена *F5*, c.894G>T (rs1799983) гена *eNOS*, c.677C>T (rs1801133) и c.1298A>C (rs1801131) гена *MTHFR* осуществляли с использованием ПЦР в реальном времени, как указано в [5]. Тестирование полиморфизмов c.634G>C (rs2010963) гена *VEGF*, c.1772C>T (rs11549465) гена *HIF1A* также осуществляли методом ПЦР в реальном времени, как указано в [6]. Генотипирование по полиморфизмам g.10034C>T (rs2066865) гена *FGG*, g.25264C>T (rs2289252) и g.10364T>C (rs2036914) гена *F11*, g.55536595G>A (rs1613662) гена *GP6*, p.Cys112Arg (rs429358) и p.Arg158Cys (rs7412) гена *APOE* осуществляли согласно [7]. Для генотипирования по полиморфизму p.Thr312Ala (rs6050) гена *FGA* применяли методику на основе RFLP-PCR (Restriction Fragment Length Polymorphism), для генотипирования образцов по полиморфизму p.Val34Leu (rs5985) гена *F13A1* применяли методику Tetra-primer ARMS PCR (Amplification Refractory Mutation System), разделение продуктов амплификации и рестрикции проводили с использованием электрофореза 8%-ого ПААГ [5]. Генотипирование полиморфизмов Alu Ins/Del (rs4646994) гена *ACE* и I/D (rs5810761) гена *BDKRB2* проводили с применением методик [8, 9].

Для анализа аллелей полиморфизма динуклеотидных повторов (TA)_n в 18 экзоне гена *LDLR* амплификацию проводили с праймерами, фланкирующими участок ДНК, содержащий TA-повторы. Продукты ПЦР анализировали с использованием капиллярного электрофореза, как указано в [10].

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квадрат. Уровень статистической значимости p при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе

моделирования в пакете SPSS v.20.0. Использовали точный критерий Фишера, основанный на пермутации (англ. permutation) – уровень *p* вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей. Количественные данные обрабатывались методом вариационной статистики. Для сравнения количественных данных после проверки на гомоскедастичность (тест Левена) и нормальность распределения (критерий согласия Колмогорова) использовали метод дисперсионного анализа – ANOVA.

Результаты исследования

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа 19 полиморфных вариантов генов *F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6, PAI-1, eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF, ACE, LDLR* и *APOE* среди мужчин с ИМ из Республики Беларусь получены следующие результаты – таблица. Проведено сравнение для групп, сформированных по возрасту развития заболевания «<55 лет» и «≥55 лет» (возрастной интервал выбран на основании среднего значения возраста исследуемой группы пациентов).

Генотипы, ассоциированные с повышенной вероятностью развития ССЗ, в исследуемой группе мужчин с ИМ были выявлены: в 8,4% (14/166) случаев для полиморфизма *g.20210G>A* (rs1799963) гена *F2*; в 12,7% (21/166) – для *c.1691G>A* (rs6025) гена *F5*; в 33,1% (55/166) – для *4G/5G* (rs1799889) гена *PAI-1*; в 53,6% (89/166) – для *p.Val34Leu* (rs5985) гена *F13A1*; в 12,0% (20/166) – для *p.Thr312Ala* (rs6050) гена *FGA*; в 44,6% (74/166) – для *g.10034C>T* (rs2066865) гена *FGG*; в 68,1% (118/166) – для *g.25264C>T* (rs2289252) гена *F11*; в 33,1% (55/166) – для *g.10364T>C* (rs2036914) гена *F11*; в 24,7% (41/166) – для *g.55536595G>A* (rs1613662) гена *GP6*; в 47,6% (79/166) – для *c.894G>T* (rs1799983) гена *eNOS*; в 19,9% (33/166) – для *c.1772C>T* (rs11549465) гена *HIF1A*; в 28,9% (48/166) – для *I/D* (rs5810761) гена *BDKRB2*; в 10,2%; (17/166) – для *c.677C>T* (rs1801133) гена *MTHFR*; в 12,7% (21/166) – для *c.1298A>C* (rs1801131) гена *MTHFR*; в

Таблица – Результаты молекулярно-генетического анализа исследуемых полиморфных вариантов генов среди мужчин с ИМ из Республики Беларусь

Полиморфизм	Генотип	<55 лет (n=77)	55 лет (n=89)	<i>p</i>
Полиморфные варианты генов, ответственные за коагуляцию				
<i>g.20210G>A</i> (rs1799963), ген <i>F2</i>	AA**	-	-	0,787
	AG**	9,1%	7,9%	
	GG	90,9%	92,1%	1,0
	AA	-	-	
	AG/GG	100%	100%	
	AA/AG	9,1%	7,9%	0,787
	GG	90,9%	92,1%	
<i>c.1691G>A</i> (rs6025), ген <i>F5</i>	AA**	-	-	1,0
	AG**	13,0%	12,4%	
	GG	87,0%	87,6%	1,0
	AA	-	-	
	AG/GG	100%	100%	
	AA/AG	13,0%	12,4%	1,0
GG	87,0%	87,6%		
<i>4G/5G</i> (rs1799889), ген <i>PAI-1</i>	4G4G**	31,2%	34,8%	0,145
	4G5G	53,2%	39,3%	
	5G5G	15,6%	25,8%	0,625
	4G4G	31,2%	34,8%	
	4G5G/5G5G	68,8%	65,2%	
	4G4G/4G5G	84,4%	74,2%	0,128
5G5G	15,6%	25,8%		
<i>p.Val34Leu</i> (rs5985), ген <i>F13</i>	Leu/Leu**	20,8%	14,6%	0,300
	Val/Leu**	39,0%	33,7%	
	Val/Val	40,3%	51,7%	0,313
	Leu/Leu	20,8%	14,6%	
	Val/Leu/Val/Val	79,2%	85,4%	
	Leu/Leu/Val/Leu	59,7%	48,3%	0,162
	Val/Val	40,3%	51,7%	
<i>p.Thr312Ala</i> (rs6050), ген <i>FGA</i>	Ala/Ala**	9,1%	14,6%	0,124
	Thr/Ala	41,6%	27,0%	
	Thr/Thr	49,4%	58,4%	0,342
	Ala/Ala	9,1%	14,6%	
	Thr/Ala/Thr/Thr	90,9%	85,4%	
	Ala/Ala/Thr/Ala	50,6%	41,6%	0,276
	Thr/Thr	49,4%	58,4%	
<i>g.10034C>T</i> (rs2066865), ген <i>FGG</i>	CC	53,2%	57,3%	0,881
	CT**	40,3%	36,0%	
	TT**	6,5%	6,7%	0,640
	CC	53,2%	57,3%	
	CT/TT	46,8%	42,7%	
	CC/CT	93,5%	93,3%	1,0
	TT	6,5%	6,7%	

Продолжение таблицы					Окончание таблицы					
Полиморфизм	Генотип	<55 лет (n=77)	55 лет (n=89)	р	Полиморфизм	Генотип	<55 лет (n=77)	55 лет (n=89)	Р	
g.25264C>T (rs2289252), ген <i>F11</i>	CC	39,0%	25,8%	0,184	c.1298A>C (rs1801131), ген <i>MTHFR</i>	AA	48,1%	48,3%	0,822	
	CT**	44,2%	55,1%			AC	37,7%	40,4%		
	TT**	16,9%	19,1%			CC**	14,3%	11,2%		
	CC	39,0%	25,8%	0,095		AA	48,1%	48,3%	1,0	
	CT/TT	61,0%	74,2%			AC/CC	51,9%	51,7%		
	CC/CT	83,1%	80,9%			AA/AC	85,7%	88,8%		
TT	16,9%	19,1%	0,840	CC	14,3%	11,2%	0,642			
g.10364T>C (rs2036914), ген <i>F11</i>	CC**	33,8%	32,6%	0,837	c.634G>C (rs2010963), ген <i>VEGF</i>	CC**	9,1%	5,6%	0,544	
	CT	46,8%	50,6%			GC**	42,9%	39,3%		
	TT	19,5%	16,9%			GG	48,1%	55,1%		
	CC	33,8%	32,6%	1,0		CC	9,1%	5,6%	0,550	
	CT/TT	66,2%	67,4%			GC/GG	90,9%	94,4%		
	CC/CT	80,5%	83,1%			CC/GC	51,9%	44,9%		
TT	19,5%	16,9%	0,690	GG	48,1%	55,1%	0,437			
g.55536595G>A (rs1613662), ген <i>CP6</i>	AA	74,0%	76,4%	0,599	Alu Ins/Del (rs4646994), ген <i>ACE</i>	DD**	22,1%	30,3%	0,335	
	AG**	22,1%	22,5%			ID	58,4%	47,2%		
	GG**	3,9%	1,1%			II	19,5%	22,5%		
	AA/AG	96,1%	98,9%	0,338		DD	22,1%	30,3%	0,290	
	GG	3,9%	1,1%			ID/II	77,9%	69,7%		
	AA	74,0%	76,4%			DD/ID	80,5%	77,5%		
AG/GG	26,0%	23,6%	0,857	II	19,5%	22,5%	0,705			
Полиморфные варианты генов, ответственные за регуляцию тонуса сосудов					Полиморфные варианты генов, ответственные за липидный обмен					
c.894G>T (rs1799983), ген <i>eNOS</i>	GG	45,5%	58,4%	0,241	(TA) _n в 18 экзоне гена <i>LDLR</i>	генотипы высокого риска (7TA/8TA, 8TA/8TA, 8TA/10TA)	26,0%	25,8%	1,0	
	GT**	45,5%	33,7%							
	TT**	9,1%	7,9%							
	GG	45,5%	58,4%	0,119		генотипы средне-популяционного риска	74,0%	74,2%		
	GT/TT	54,5%	41,6%							
	GG/GT	90,9%	92,1%							
TT	9,1%	7,9%	0,787	p.Cys112Arg (rs429358), p.Arg158Cys (rs7412), ген <i>APOE</i>	генотипы высокого риска (E2/E2, E2/E4, E2/E3, E3/E4, E4/E4)	28,6%	36,0%			
CC	79,2%	80,9%	0,847					генотипы средне-популяционного риска	71,0%	64,0%
CT**	20,8%	19,1%								
TT**	-	-								
c.1772C>T (rs11549465), ген <i>HIF1A</i>	CC	79,2%	80,9%		0,847	p.Cys112Arg (rs429358), p.Arg158Cys (rs7412), ген <i>APOE</i>	генотипы высокого риска (E2/E2, E2/E4, E2/E3, E3/E4, E4/E4)	28,6%	36,0%	
	CT/TT	20,8%	19,1%							
	CC/CT	100%	100%							
	TT	-	-							
I/D (rs5810761), ген <i>BDKRB2</i>	DD	26,0%	24,7%	1,0	генотипы средне-популяционного риска		71,0%	64,0%		
	ID	45,5%	46,1%							
	II**	28,6%	29,2%							
	DD	26,0%	24,7%	0,860						
	ID/II	74,0%	75,3%							
	DD/ID	71,4%	70,8%							
II	28,6%	29,2%	1,0							
c.677C>T (rs1801133), ген <i>MTHFR</i>	CC	44,2%	38,2%	0,531	** генотипы, ассоциированные с повышенной вероятностью развития ССЗ					
	CT	44,2%	52,8%							
	TT**	11,7%	9,0%							
	CC	44,2%	38,2%	0,527						
	CT/TT	55,8%	61,8%							
	CC/CT	88,3%	91,0%							
TT	11,7%	9,0%	0,615							

48,2% (80/166) – для с.634G>C (rs2010963) гена *VEGF*; в 26,5% (44/166) – для Alu Ins/Del(rs4646994) гена *ACE*; в 25,9% (43/166) – для (TA)_n в 18 экзоне гена *LDLR*; и в 32,5% (54/166) – для р.Cys112Arg (rs429358) и р.Arg158Cys (rs7412) гена *APOE*.

Таким образом, анализ χ -квадрат не выявил наличия статистически значимых различий при стратификации исследуемой группы пациентов по возрасту. В то же время с использованием дисперсионного анализа ANOVA были выявлены некоторые различия на уровне тенденции. Среднее значение возраста диагноза ИМ при наличии риск-ассоциированного аллеля 4G по полиморфизму 4G/5G (rs1799889) гена *PAI-1* составило 55,42±10,72 года, при наличии генотипа 5G5G – 59,40±11,57 года (р значение для F – 0,057; р значение для теста Левена – 0,378). Среднее значение возраста диагноза ИМ при наличии риск-ассоциированного аллеля Leu по полиморфизму р.Val34Leu (rs5985) гена *F13* составило 54,22±11,65 года, при наличии генотипа Val/Val – 57,92±9,99 года (р значение для F – 0,070; р значение для теста Левена – 0,378). Среднее значение возраста диагноза ИМ при наличии риск-ассоциированного генотипа GG по полиморфизму g.55536595G>A (rs1613662) гена *CP6* составило 46,50±10,34 года, при наличии альтернативных генотипов AA/AG – 56,50±10,93 года (р значение для F – 0,072; р значение для теста Левена – 0,775). На наш взгляд, при увеличении объема выборки исследования данные тенденции с высокой вероятностью приобретут статистическую значимость $p < 0,05$.

Полиморфные варианты генов, ответственные за коагуляцию

Ген *F2* (coagulation factor II, thrombin, NCBI Gene ID – 2147) кодирует протромбин. Полиморфизм g.20210G>A (rs1799963) располагается в нетранслируемой области гена, при наличии генотипа GA наблюдается увеличение количества протромбина на 30%, при AA – на 70% [11]. Два масштабных исследования определили повышенный риск развития ишемического инсульта у носителей аллеля A [12, 13].

Ген *F5* (coagulation factor V, NCBI Gene ID – 2153) кодирует кофактор каскада свертывания крови. Полиморфизм с.1691G>A (rs6025) гена *F5*, иначе называемый «лейденской мутацией», ассоциирован с высокой вероятностью развития тромбоза: при наличии генотипа GA его риск увеличивается в 3-7 раз, при AA – более чем в 80 раз [14].

Ген *PAI-1* (serpin family E member 1, NCBI Gene ID – 5054) кодирует ингибитор активатора плазминогена 1. Основная роль *PAI-1* в регуляции фибринолиза заключается в ингибировании тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Полиморфизм 4G/5G (rs1799768) в промоторной области гена ассоциирован с повышенным уровнем *PAI-1* в крови и с более выраженным эффектом ингибирования фибринолиза. Полиморфный аллель 5G повышает риск развития как геморрагического, так и ишемического инсульта [12].

Ген *F13A1* (coagulation factor XIII A chain, NCBI Gene ID – 2162) кодирует каталитическую субъединицу A1 коагуляционного фактора XIII. Фактор XIII катализирует образование ковалентных связей между фибриновыми мономерами, стабилизируя формирующийся тромб. Мутантный аллель полиморфизма р.Val34Leu (rs5985) ассоциирован с повышенной активностью фактора XIII. Минорный аллель 34Leu обладает протективным эффектом в отношении развития инфарктов, обусловленных атеротромбозом мозговых артерий [15].

Ген *FGA* (fibrinogen alpha chain, NCBI Gene ID – 2243) кодирует фибриноген A альфа (A α), который является субъединицей белка фибриногена. В свою очередь, этот белок важен для образования тромбов (коагуляции), что необходимо для остановки чрезмерного кровотечения после травмы. Мутации в одной или обеих копиях гена *FGA* могут вызывать нарушения свертываемости крови, известные как гипофибриногенемия, дисфибриногенемия или гиподисфибриногенемия. Мутантный аллель Ala полиморфизма р.Thr312Ala (rs6050) является фактором риска развития ССЗ [16].

Ген *FGG* (fibrinogen gamma chain, NCBI Gene ID – 2266) участвует в превращении гамма (γ) цепи фибриногена в одну субъединицу белка фибриногена. Большинство мутаций гена *FGG*, вызывающих врожденную афибриногемию, приводят к аномально короткой схеме транскрипции мРНК. Генотипы СТ/ТТ по полиморфизму g.10034C>T (rs2066865) принято рассматривать как факторы риска развития ССЗ [17].

Ген *F11* (coagulation factor XI, NCBI Gene ID – 2160) кодирует белок фактор XI, который играет важную роль в каскаде коагуляции и способствует образованию сгустков крови в ответ на повреждение. Белок циркулирует в кровотоке и обычно неактивен до тех пор, пока каскад коагуляции не будет включен. Полиморфные варианты g.25264C>T (rs2289252) и g.10364T>C (rs2036914) связаны с повышением свертываемости крови – генотипы СТ/ТТ и СТ/СС соответственно предрасполагают к риску венозного тромбоза [18-20].

Ген *GP6* (glycoprotein VI platelet, NCBI Gene ID – 51206) кодирует рецепторный белок GPVI, который встроен во внешнюю мембрану тромбоцитов, которые являются важным компонентом сгустков крови. Основным лигандом GPVI является коллаген, который находится на стенках кровеносных сосудов. В ответ на повреждение, вызывающее кровотечение, белок GPVI связывается с коллагеном, который начинает образование сгустка и дает сигнал дополнительным тромбоцитам к объединению, чтобы увеличить размер сгустка. Полиморфизм g.55536595G>A (rs1613662) ассоциирован с дефицитом гликопротеина VI и нарушением свертываемости крови [21].

Нами показано, что четыре и более риск-ассоциированных генотипов для полиморфных вариантов генов, ответственных за коагуляцию, было выявлено у 32,5% обследованных пациентов с ИМ.

Полиморфные варианты генов, ответственные за регуляцию тонуса сосудов

Ген *eNOS* (nitric oxide synthase 3, NCBI Gene ID – 4846) кодирует эндотелиаль-

ную изоформу синтазы оксида азота. Этот фермент в организме регулирует синтез эндотелиального гипотензивного фактора – оксида азота (NO), участвующего в расслаблении гладкомышечной мускулатуры. Аллельные варианты гена ассоциированы с низкой плазменной концентрацией оксида азота и пониженной сосудистой реактивностью. Полиморфизм p.Glu298Asp (rs1799983) ассоциирован со снижением уровня фермента в крови и, что приводит к снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды. Генотипы GT/ТТ ассоциированы с повышенным риском возникновения ишемических состояний [22].

Ген *HIF1A* (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, NCBI Gene ID – 3091) участвует в регуляции синтеза эритропоэтина, транспорта глюкозы, активности ростового фактора сосудов и других генов, продукты которых повышают доставку кислорода и облегчают адаптацию к гипоксическому стрессу. Полиморфизм c.1772C>T (rs11549465) приводит к замещению пролина на серин в 582-м положении аминокислотной последовательности белка. Показано, что носительство аллеля Т (генотипы СТ/ТТ) повышает транскрипционную активность гена и стабильность белка HIF-1 α [23].

Ген *BDKRB2* (bradykinin receptor B2, NCBI Gene ID – 624) кодирует рецептор брадикинина B2, который, взаимодействуя с брадикинином, играет важную роль в модуляции воспаления, проницаемости сосудов, гипотензии, отеков, сокращении гладких мышц и гомеостаза глюкозы. По данным ряда авторов установлено, что носительство генотипа II сопровождается более выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка и более высоким уровнем артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ) [24].

Ген *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase, NCBI Gene ID – 4524) кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, катализирующую превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат, который, в свою очередь, является

основной циркулирующей формой фолата и ко-субстратом в процессе метилирования гомоцистеина при образовании метионина. Полиморфизм с.677C>T (rs1801133) повышает термоллабильность фермента и снижает его активность. При наличии генотипа ТТ активность фермента снижена на 70%, при СТ – на 30%. У носителей генотипа ТТ повышена плазменная концентрация гомоцистеина (гипергомоцистеинемия). Умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска развития атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Ассоциация полиморфизма с.677C>T (rs1801133) с риском развития геморрагического инсульта у европеоидов подтверждена несколькими исследованиями [25, 26]. Полиморфизм с.1298A>C (rs1801131) рассматривается как возможный фактор риска развития тромбозов, ишемических состояний и акушерской патологии [27].

Ген *VEGF* (vascular endothelial growth factor A, NCBI Gene ID – 7422) кодирует фактор роста эндотелия сосудов. Белки *VEGF* служат частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. *VEGF* играет важную роль в течении острого инфаркта миокарда, способствуя ангиогенезу и реэндотелизации. Наличие аллеля С по полиморфизму с.634G>C (rs2010963) увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда при наличии факторов риска, какими являются сахарный диабет, гиперхолестеринемия и др., а также способствует прогрессированию атеросклероза [28].

Ген *ACE* (angiotensin I converting enzyme, NCBI Gene ID – 1636) кодирует ангиотензин-превращающий фермент, являющийся ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующей артериальное давление. Он также играет важную роль в регуляции системного и почечного кровообращения, водно-электролитного обмена, регуляции пролиферации гладкомышечных клеток

эндотелия, развитии атеросклеротических процессов. Инсерционно-делеционный полиморфизм *Alu I/D* (rs4646994) ассоциирован с риском развития лакунарного инсульта [29]. Генотип DD ассоциирован с риском развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, постинфарктных осложнений, артериальной гипертензии.

Нами показано, что три и более риск-ассоциированных генотипов для полиморфных вариантов генов, ответственных за регуляцию тонуса сосудов, было выявлено у 28,9% обследованных пациентов с ИМ.

Полиморфные варианты генов, ответственные за липидный обмен

Ген *LDLR* (low density lipoprotein receptor, NCBI Gene ID – 3949) кодирует белок, опосредующий эндоцитоз липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обогащённых холестерином, регулирует концентрацию холестерина в плазме крови. ЛПНП – главные представители класса липопротеидов плазмы, переносящих холестерин, их избыток – один из основных факторов риска атеросклероза. Ряд полиморфных вариантов гена *LDLR* повышают риск развития ССЗ и, в частности, инфаркта миокарда [30].

Ген *APOE* (apolipoprotein E, NCBI Gene ID – 348) кодирует аполипопротеин E (АпоЕ), который входит в состав хиломикронов и ЛПНП. АпоЕ участвует в обратном транспорте холестерина. Известны три аллельных варианта *APOE*: E2, E3 (аллель дикого типа, наиболее распространенный в общей популяции) и E4, – в зависимости от генотипа по полиморфизмам р.Cys112Arg (rs429358) и р.Arg158Cys (rs7412). Аллели E4 и E2 являются независимыми факторами риска лобарных кровоизлияний, причем аллель E4 повышает риск развития геморрагического инсульта глубоких отделов мозга [31], генотип E2/E4 ассоциирован с риском развития раннего ишемического инсульта в возрасте до 50 лет [32].

Нами показано, что два риск-ассоциированных генотипа для полиморфных вариантов генов, ответственных за ре-

гуляцию тонуса сосудов, было выявлено у 10,8% обследованных пациентов с ИМ.

В целом, более шести риск-ассоциированных генотипов для всего перечня полиморфных вариантов генов в рамках данного исследования было выявлено у 47,6% обследованных пациентов с ИМ, более десяти – у 7,2% обследованных пациентов с ИМ.

Существует предположение, что при одновременном наличии значительного количества риск-ассоциированных генотипов по ключевым генам может способствовать раннему развитию заболевания. Однако в контексте ИМ продемонстрировать данную тенденцию не удалось – в итоге статистически значимые различия между возрастом развития ИМ и количеством генетических факторов риска среди обследованных мужчин не выявлены (рисунок). При этом нельзя исключить влияние эффекта относительно небольшого объема выборки ($n=166$), возможно также, что сопутствующие факторы риска (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, курение, клинические параметры сердечно-сосудистой системы) также способны модифицировать проверяемую нами тенденцию. Оценка совокупной роли генетических и клинических переменных будет дана в следующих работах.

Заключение

В процессе исследования проведен молекулярно-генетический анализ 19 полиморфных вариантов в генах белков, ответственных за коагуляцию (F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6 и PAI-1), регуляцию тонуса сосудов (eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF и ACE) и липидный обмен (LDLR и APOE) среди мужчин с ИМ из Республики Беларусь.

Наиболее распространенными среди пациентов с ИМ генетическими факторами риска среди полиморфизма генов, ответственных за коагуляцию, оказались g.25264C>T (rs2289252) гена F11 (частота риск-ассоциированного генотипа –

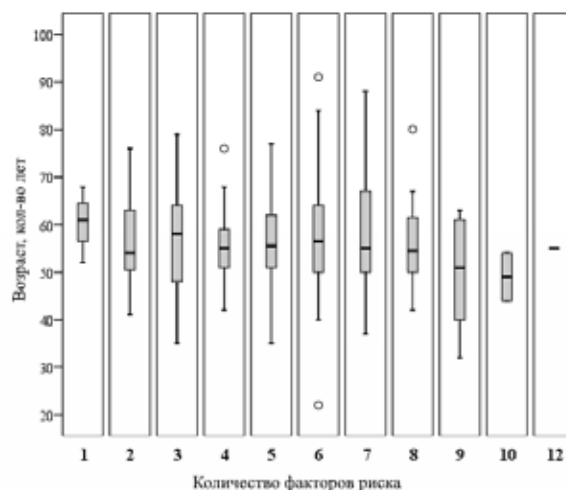


Рисунок – Распределение возраста пациентов (количество полных лет) с различным количеством генетических факторов риска развития ССЗ

68,1%), p.Val34Leu (rs5985) гена F13A (53,6%), g.10034C>T (rs2066865) гена FGG (44,6%); среди полиморфизма генов, ответственных за регуляцию тонуса сосудов – с.894G>T (rs1799983) гена eNOS (47,6%), с.634G>C (rs2010963) гена VEGF (48,2%), I/D (rs5810761) гена BDKRB2 (28,9%); среди полиморфизма генов, ответственных за липидный обмен – p.Cys112Arg (rs429358) и p.Arg158Cys (rs7412) гена APOE (32,5%) и (TA)_n в 18 экзоне гена LDLR (25,9%). В целом, более шести риск-ассоциированных генотипов в 19 полиморфных вариантах генов в рамках данного исследования, было выявлено у 47,6% обследованных пациентов с ИМ, более десяти – у 7,2% обследованных пациентов с ИМ.

Для полиморфных вариантов 4G/5G (rs1799889) гена PAI-1, p.Val34Leu (rs5985) гена F13 и g.55536595G>A (rs1613662) гена CR6 при наличии риск-ассоциированных с ИМ генотипов был показан более ранний возраст развития заболевания, однако выявленные различия носили тенденциозный характер ($p<0,1$). Предположительно, при увеличении объема выборки пациентов с ИМ данные различия должны стать статистически значимыми. Также нами не выявлены статистически значимые различия между возрастом развития ИМ и ко-

личеством генетических факторов риска среди обследованных мужчин. Вклад сопутствующих факторов риска негенетической природы (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, курение, клинические параметры сердечно-сосудистой системы) при наличии риск-ассоциированных генотипов будет оценен в дальнейших исследованиях.

Библиографический список

1. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3. – P. e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (дата обращения: 26.12.2020)
3. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
4. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study / C.K. Chow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. P. 619-627. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.054
5. Роль генетических факторов в предрасположенности к невынашиванию беременности / Н.Г. Седляр [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2016. – Т. 20. – С. 87-95.
6. Некоторые аспекты ассоциации генов с высокими спортивными достижениями / И.Б. Моссэ [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2017. – № 21. – С. 296-303.
7. Оценка риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа / Н.Г. Седляр [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2020. – Т. 28. – С. 81-93.
8. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1) / B. Rigat [et al.] // Nucleic Acids Res. – 1992. – Vol. 20(6). – P. 1433. DOI: 10.1093/nar/20.6.1433-a
9. Wang, P. No association between alleles of the bradykinin receptor-B2 gene and acute mountain sickness / P. Wang, M.S. Koehle, J.L. Rupert // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235(6). – P. 737-740. DOI: 10.1258/ebm.2010.009325
10. Вклад генов PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена) и LDLR (гена рецептора липопротеина низкой плотности) в комплекс экологических и генетических факторов, приводящих к инфаркту миокарда / И.Б. Моссэ [и др.] // Наукові праці. – 2011. – Випуск 157(169). – С. 49-54.
11. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 81(2). – P. 165-176. DOI: 10.1371/journal.pone.0009136
12. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants / P. Bentley [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(2). – P. e9136(1-15).
13. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls / J.P. Casas [et al.] // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61(11). – P. 1652-1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
14. Van Cott, E.M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states / E.M. Van Cott, M. Laposata // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 12(6). – P. 1141-1166. DOI: 10.1016/j.cll.2009.03.002
15. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction / A. Elbaz [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95(2). – P. 586-591.
16. Interaction between fibrinogen and IL-6 genetic variants and associations with cardiovascular disease risk in the Cardiovascular Health Study / C.L. Carty [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 74(1). – P. 1-10. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2009.00551.x
17. Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek

- case-control study / E.V. Theodoraki [et al.] // BMC Med. Genet. – 2010. – Vol. 18. – P. 11-28. DOI: 10.1186/1471-2350-11-28
18. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus / Y. Li [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 7(11). – P. 1802-1808. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x
19. Common hemostasis and inflammation gene variants and venous thrombosis in older adults from the Cardiovascular Health Study / A.P. Reiner [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 7(9). – P. 1499-1505. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03522.x
20. Single nucleotide polymorphisms and the risk of venous thrombosis: results from a Danish case-cohort study / T.C. El-Galaly [et al.] // Br. J. Haematol. – 2013. – Vol. 160(6). – P. 838-841. DOI: 10.1111/bjh.12132
21. Martin, R.A. Effect of anti-TNF-alpha treatment in an antibiotic treated murine model of shock due to *Streptococcus pyogenes* / R.A. Martin, A.T. Silva, J. Cohen // FEMS Microbiol. Lett. – 1993. – Vol. 110(2). – P. 175-178. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1993.tb06316.x
22. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109(11). – P. 1359-1365. DOI: 10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3
23. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease / M.A. Hlatky [et al.] // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154(6). – P. 1035-1042. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.07.042
24. Association of genome variations in the renin-angiotensin system with physical performance / A. Sgourou [et al.] // Hum. Genomics. – 2012. – Vol. 24. – P. 6-24. Hum. Genomics. – 2012. – Vol. 6(1). – P. e1-e7. DOI: 10.1186/1479-7364-6-24
25. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis / S. Kang [et al.] // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2013. – Vol. 17(5). – P. 412-417. DOI: 10.1089/gtmb.2012.0295
26. Zhao, X. Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and hemorrhagic stroke risk / X. Zhao, H. Jiang // Mol. Biol. Rep. – 2013. – Vol. 40(1). – P. 573-578. DOI: 10.1007/s11033-012-2094-x
27. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В.И. Корчагин [и др.]. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – № 10(1). – С. 65-75.
28. Petrovic, D. The role of vascular endothelial growth factor gene as the genetic marker of atherothrombotic disorders and in the gene therapy of coronary artery disease / D. Petrovic // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2010. – Vol. 8(1). – P. 47-54. DOI: 10.2174/187152510790796183
29. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke / R. Rao [et al.] // Eur. Neurol. – 2009. – Vol. 61(2). – P. 76-86. DOI: 10.1159/000177939
30. Schunkert, H. Genetics of myocardial infarction: a progress report / H. Schunkert, J. Erdmann, N.J. Samani // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31(8). – P. 918-925. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq038
31. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage / A. Biffi [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68(6). – P. 934-943. DOI: 10.1002/ana.22134
32. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis / X.Y. Xin [et al.] // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 124 (5). – P. 619-624. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.07.007

A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN FROM THE REPUBLIC OF BELAURS

The article presents the results of molecular genetic analysis of 19 polymorphic variants in the genes of proteins responsible for coagulation (*F1, F2, F5, F11, F13, FGG, GP6* and *PAI-1*), regulation of vascular tone (*eNOS, HIF1A, BDKRB2, MTHFR, VEGF* and *ACE*) and lipid metabolism (*LDLR* and *APOE*) among men with myocardial infarction (*MI*) from the Republic of Belarus. The analysis of the frequency of prevalence of risk-associated genotypes with *MI*, depending on the age of patients. It has been shown that every second patient (47,6% of patients in this study) with *MI* has six or more risk-associated genotypes, for 7,2% of the examined patients with *MI* there are ten or more genetic risk factors.

Key words: *myocardial infarction, genetic polymorphism, regulation of vascular tone, lipid metabolism, coagulation*

Поступила 10.12.20