Взаимосвязь локуса 9p21.3 с исходами инфаркта миокарда в отдаленном периоде: проспективное исследование

П.А. ШЕСТЕРНЯ[1], С.Ю. НИКУЛИНА[1], В.А. ШУЛЬМАН[1], Т.М. ПАРФЕНОВА[1], В.Н. МАКСИМОВ[2,3], М.И. ВОЕВОДА[2,3]

[1]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; [2]ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск; [3]Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Association of the locus 9p21.3 with long-term outcomes of myocardial infarction: a prospective study

P.A. SHESTERNYA[1], S.YU. NIKULINA[1], V.A. SHULMAN[1], T.M. PARFENOVA[1], V.N. MAKSIMOV[2,3], M.I. VOEVODA[2,3]

[1]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; [2]Research Institute of Therapy, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; [3]Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Цель — изучить взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9p21.3 с исходами инфаркта миокарда (ИМ) в течение двухлетнего периода наблюдения. В исследование включались выписанные из стационара больные ИМ европеоидной расы в возрасте ⩽65 лет, всеми участниками подписывалась форма информированного согласия. В исследование включены 477 больных ИМ (средний возраст 52,36±7,45 года). В исследуемой группе преобладали мужчины — 390 (81,8%). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (праймеры и зонды TaqMan, AB 7900HT). Период проспективного наблюдения после ИМ составил 2 года. Не обнаружено ассоциации полиморфных вариантов локуса 9p21.3 с летальностью в госпитальный период и исходами ИМ (летальность, повторный ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, чрескожные коронарные вмешательства) в отдаленный после ИМ период наблюдения (6, 12, 24 мес). Генотипы риска ОНП *rs10757278* и *rs1333049* локуса 9p.21.3 не оказывают влияния на исходы ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, rs10757278, rs1333049, локус 9p21.3, прогноз, исходы.

Objective — to investigate the association of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) *rs10757278* and *rs1333049* of the 9p21.3 locus with the long-term outcomes of myocardial infarction (MI) during a two-year follow-up. The investigation enrolled of 477 Caucasian patients aged ⩽65 years (mean age 52.36±7.45 years) with myocardial infarction (MI) who had been discharged from hospital; all the participants wrote informed consent. There was a male predominance [n=390 (81.8%)] in the study group. Genomic DNA was extracted from venous blood leukocytes using phenol-chloroform extraction. Gene polymorphism was tested using real-time polymerase chain reaction according to the manufacturer's protocol (primers and probes TaqMan, AB 7900HT). The prospective follow-up after MI lasted 2 years. There was no association of the polymorphic variants of the locus 9p21.3 with in-hospital mortality and MI outcomes (mortality, recurrent MI, hospitalization due to unstable angina pectoris, and percutaneous coronary interventions) during long-term (6-, 12-, 24-month) follow-up periods. The risk genotypes of the SNPs *rs10757278* and *rs1333049* of the locus 9p21.3 exert no impact on MI outcomes.

Key words: myocardial infarction, single nucleotide polymorphism, rs10757278, rs1333049, locus 9p21.3, prognosis, outcomes.

Идентификация роли небольшого участка генома на коротком плече 9-й хромосомы (локус 9p21.3) в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) стала возможной в результате секвенирования полного генома человека. Только при таком подходе мог быть выявлен участок генома, содержащий некодирующую регуляторную рибонуклеиновую кислоту (нкРНК). Отсутствие в этом регионе известных генов существенно затрудняет интерпретацию роли локуса 9p21.3. На сегодняшний день несомненна лишь «универсальность» данного феномена, доказанного в различных популяциях, в том числе и в России [1—4]. Однако механизм его реализации остается неизвестным до сих пор.

Существует предположение, что данный участок генома может приводить к дестабилизации ИБС за счет влияния на клеточную пролиферацию и целостность атеросклеротической бляшки [5, 6]. Другим возможным объ-

Контактная информация:
Шестерня Павел Анатольевич — к.м.н, доцент каф. внутренних болезней №1 КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
e-mail: shesternya75@mail.ru

© Коллектив авторов, 2013

яснением ассоциации полиморфных вариантов локуса 9p21.3 с ИБС является его взаимосвязь с тяжестью и темпами прогрессирования коронарного атеросклероза [7—10]. Определенный итог дискуссии был подведен в метаанализе, объединившем 21 исследование, посвященное изучению взаимосвязи локуса 9p21.3 с клиническими и ангиографическими данными у больных ИБС. Авторами [11] сделан вывод об ассоциации локуса 9p21.3 именно с тяжестью коронарного атеросклероза, а не с развитием ИМ. Однако подавляющее большинство работ, доказавших взаимосвязь локуса 9p21.3 с коронарным атеросклерозом, проведено в европейской и американской популяциях, в то время как в Японии, Корее, Китае не выявлено подобной ассоциации [12—14]. В метаанализе 12 исследований, проведенных в азиатской популяции [15], подтверждена несомненная роль локуса 9p21.3 в развитии ИБС.

Наличие самостоятельного влияния локуса 9p21.3 на течение заболевания и его исходы рассматривалось в небольшом количестве работ. Имеются данные о большей частоте повторных ИМ и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у носителей генотипов риска [6, 10]. По другим данным [14, 16], влияния на прогноз у больных, перенесших ИМ, не отмечено. В России опубликованных работ, посвященных изучению этого вопроса, нами не найдено.

Цель — изучить взаимосвязь двух однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) локуса 9p21.3 — *rs10757278* и *rs1333049* с исходами ИМ в течение двухлетнего периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 477 больных ИМ, последовательно поступавших в крупнейшие кардиологические центры Красноярска в период с 01.01.09 по 30.06.10, соответствующих следующим критериям включения: 1) верифицированный диагноз ИМ; 2) мужчины и женщины в возрасте ⩽65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия пациента. Научное исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом [17]. Полиморфные варианты *rs10757278* и *rs1333049* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя (праймеры и зонды TaqMan, AB 7900HT).

Проспективное наблюдение за пациентами составило 2 года. В течение этого периода 3 раза после ИМ (через 6, 12, 24 мес) оценивались первичные конечные точки: летальность, повторный ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, повторное ЧКВ. Случаи повторного ИМ и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии объединялись в комбинированную конечную точку — эпизод острого коронарного синдрома (ОКС).

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

Результаты и обсуждение

Всего в исследование были включены 477 больных. Возраст больных варьировал от 22 до 65 лет (средний возраст 52,36±7,45 года). В исследуемой группе преобладали мужчины — 390 (81,8%), 87 (18,2%) женщин. Характеристика больных ИМ и некоторые аспекты терапии в стационаре приведены в **табл. 1**.

В госпитальном периоде ЧКВ проведены 206 (43,2%) больным: 167 (81,1%) из них установлен 1 стент, 35 (17,0%) — 2 стента, 3 (1,5%) — 3 стента и 1 (0,4%) пациенту установлено 4 стента. В большинстве случаев устанавливались стенты из кобальт-хромового сплава: Liberte — 24 (9,8%), Skylor — 194 (78,9%), другие покрытые и непокрытые стенты использовались существенно реже: Euca STS — 2 (0,8%), Taxus — 14 (5,7%), Nobori — 4 (1,6%), Presillion — 7 (2,8%), R-стент — 1 (0,4%).

Тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена 119 больным — альтеплаза — 76 (63,9%), стрептокиназа — 40 (33,6%), тенектеплаза — 3 (2,5%), при этом у 35 из них ТЛТ предшествовала инвазивному вмешательству. Таким образом, консервативное лечение без реперфузии миокарда получили 187 (39,2%) больных.

Летальность в стационаре составила 4,6% (22 из 477 больных). Нами не выявлено взаимосвязи ОНП локуса 9p21.3 с развитием летального исхода в стационаре. Так, среди выписанных из стационара частота генотипа CC *rs1333049* составила 20,6%, аллеля C — 79,4%, среди умерших — 27,3% (p=0,31) и 72,7% (p=0,46) соответственно. Носителей гомозиготного генотипа риска GG *rs1075728* среди выписанных больных было 25,3% имеющих как минимум один аллель риска G — 77,5%, среди умерших — 27,8% (p=0,20) и 61,1% (p=0,11) соответственно.

Отдаленные исходы за полугодовой период после ИМ собраны у 441 (96,9%) из 455 выписанных больных, за период до 12 мес проанализирована информация о 433 (96,8%) из 447 больных, двухлетний прогноз собран у 420 (95,0%) из 442 больных.

В представленных в **табл. 2** данных отражено, что генотипы CC *rs1333049* и GG *rs10757278*, определенно имеющие значение в отношении риска развития ИМ, не оказывали какого-либо влияния на исходы заболевания после выписки из стационара. При раздельном гендерном анализе ни у мужчин, ни у женщин также не выявлено статистически значимых различий в частоте развития повторного ИМ, случаев госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, повторных ЧКВ, летальных исходов у носителей генотипов риска обоих ОНП.

Совершенно очевидно, что прогностическое значение таких факторов, как своевременность и объем оказания медицинской помощи, тяжесть поражения миокарда, возраст, наличие сопутствующей патологии, имеют суммарно значительно большее значение, чем генетические маркеры. Гипотетически можно было предполагать более

Таблица 1. **Клиническая и демографическая характеристика больных ИМ**

Характеристика	Количество больных
Демографические данные, факторы риска	
возраст, годы ($M \pm \sigma$)	52,36±7,45
пол (мужской/женский)	390 (81,8)/87 (18,2)
сахарный диабет в анамнезе	51 (10,7)
артериальная гипертензия в анамнезе	336 (70,4)
гиперхолестеринемия (более 5,0 ммоль/л)	298 (62,5)
курение	307 (64,4)
избыточная масса тела (ИМТ ⩾25 кг/м^2)*	278 (58,3)
ожирение (ИМТ ⩾30 кг/м^2)*	102 (21,3)
Характеристика ИМ	
ИМ с подъемом сегмента *ST*	405 (84,9)
ИМ без подъема сегмента *ST*	72 (15,1)
передняя локализация ИМ	218 (45,7)
непередний ИМ (включая нижний, боковой, задний)	220 (46,1)
циркулярный ИМ	39 (8,2)
Q-волновой ИМ/ИМ без зубца Q	434 (91,0)/43 (9,0)
Лечение в стационаре	
Реперфузионные стратегии:	
чрескожные коронарные вмешательсва	206 (43,2)
тромболитическая терапия	119 (24,9)
антикоагулянты	444 (93,1)
антитромбоцитарные препараты	459 (96,2)
β-Адреноблокаторы	348 (72,9)
Статины	206 (43,2)

Примечание. * ИМТ — индекс массы тела по Quetelet; в скобках — процент от общего числа.

значительную роль генетических детерминантов именно у больных, не получавших агрессивное медикаментозное и хирургическое лечение. Нами был проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генотипов локуса 9p21.3 у больных, не подвергшихся реваскуляризации и получавших только стандартную консервативную терапию **(табл. 3)**.

Среди этой когорты больных также не было выявлено статистически значимых ассоциаций у гомозигот по аллелю риска по большинству конечных точек. Лишь по количеству летальных исходов через 1 год после ИМ различия были статистически значимыми, что, вероятнее всего, можно объяснить «эффектом малой выборки». Два летальных исхода в течение года в этой подгруппе произошли у лиц, имевших в своем генотипе оба гомозиготных генотипа GG *rs1075728* и CC *rs1333049*.

Представленные в **табл. 3** данные наглядно отражают практически полное совпадение в распределении носителей гомозиготных генотипов риска (генотипа GG *rs1075728* и генотипа CC *rs1333049*) по всем конечным точкам. Изучаемые ОНП *rs1333049* и *rs10757278* расположены достаточно близко — на расстоянии 1025 нуклеотидных пар. По нашим данным, оба генотипа GG *rs1075728* и CC *rs1333049* являются мультиколлинеарными, с линейной зависимостью (r=0,949). Очевидно, что ОНП *rs1075728* и *rs1333049* в нашей популяции входят в один блок сцепления. Это согласуется и с имеющимися мировыми данными – в большинстве крупных популяций коэффициент корреляции между этими двумя ОНП локуса 9p21.3 составлял от 0,92 до 0,98 [18].

Важным составляющим для интерпретации полученных данных является дизайн научного исследования. В ряде опубликованных работ обобщались данные многоцентровых регистров, в которых ретроспективно объединялись клинические (анамнестические) и ангиографические данные. Кроме того, коронарная ангиография проводилась как у больных острым коронарным синдромом, так и у пациентов, подвергшихся плановым ЧКВ [7, 8]. Лишь часть проводилась по строгому протоколу у всех больных, поступавших в отделение неотложной помощи с диагнозом ИМ [10]. Учитывая высокую летальность при ИМ, можно с уверенностью предполагать, что структура группы больных, перенесших ИМ и включенных впоследствии в генетическое исследование, и больных, включавшихся при поступлении, может быть весьма различной. Другим обстоятельством, могущим оказать влияние на результаты, является искусственная выборка пациентов по критериям включения/исключения, в частности по сопутствующей патологии. Так, в Ottawa Heart Genomics Study пациенты, имевшие сахарный диабет, исключались из исследования [8]. Структура больных ИМ в нашей работе отражает реальную практику, поскольку пациенты включались в исследование сразу при поступлении, без искусственной селекции больных по полученной терапии или сопутствующей патологии. После выписки за пациентами осуществлялось проспективное наблюдение. Возможными ограничениями считаем небольшую по количеству больных выборку, неполный учет информации о продолжении назначенной в стационаре терапии после выписки.

Заключение

На сегодняшний день самостоятельная роль локуса 9p21.3 в развитии ИБС/ИМ не подвергается сомнению. Вероятно, наибольшие перспективы для клинического

Таблица 2. **Взаимосвязь локуса 9p21.3 с отдаленными исходами у больных ИМ**

ОНП	Генотип/аллель риска	Период наблюдения, мес								
		6			12			24		
		повторный ИМ								
		нет	да	p	нет	да	p	нет	да	p
rs1333049	CC	106 (27,1)	2 (8,7)	0,08	102 (27,3)	7 (17,9)	0,41	97 (27,4)	10 (20,0)	0,54
	Аллель C	313 (80,0)	15 (65,2)	0,09	298 (79,8)	29 (74,3)	0,42	281 (79,4)	39 (78,0)	0,82
rs1075728	GG	102 (26,4)	2 (9,1)	0,11	98 (26,5)	6 (16,2)	0,38	93 (26,4)	9 (18,8)	0,49
	Аллель G	302 (78,2)	14 (63,6)	0,11	289 (78,1)	27 (73,0)	0,48	273 (77,5)	37 (77,1)	0,94
		Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии								
rs1333049	CC	97 (25,5)	11 (32,4)	0,67	91 (26,7)	18 (26,9)	0,77	79 (26,4)	28 (27,5)	0,8
	Аллель C	301 (79,2)	27 (79,5)	0,98	272 (79,8)	51 (76,2)	0,5	234 (78,2)	83 (81,4)	0,51
rs1075728	GG	94 (25,1)	10 (30,3)	0,80	86 (25,6)	18 (27,3)	0,87	75 (25,3)	28 (28,0)	0,42
	Аллель G	290 (77,4)	26 (78,8)	0,85	261 (77,7)	50 (75,8)	0,73	224 (75,6)	82 (82)	0,19
		Эпизод ОКС								
rs1333049	CC	97 (26,5)	11 (22,9)	0,71	86 (26,8)	23 (25,3)	0,64	75 (27,0)	34 (26,4)	0,88
	Аллель C	292 (79,8)	36 (75,0)	0,44	258 (80,4)	69 (75,8)	0,34	219 (78,8)	104 (80,7)	0,67
rs1075728	GG	94 (26,0)	10 (21,3)	0,74	82 (25,9)	22 (24,7)	0,84	71 (25,7)	33 (26,2)	0,54
	Аллель G	281 (77,8)	35 (74,5)	0,60	248 (78,3)	67 (75,3)	0,56	210 (76,1)	102 (81,0)	0,28
		ЧКВ								
rs1333049	CC	100 (27,1)	8 (18,6)	0,2	92 (27,6)	14 (18,4)	0,26	82 (27,2)	24 (24,0)	0,97
	Аллель C	291 (78,9)	37 (84,1)	0,11	263 (79,0)	61 (80,2)	0,24	240 (79,7)	78 (78,0)	0,91
rs1075728	GG	96 (26,4)	8 (18,6)	0,22	88 (26,7)	14 (18,6)	0,36	79 (26,3)	23 (23,7)	0,98
	Аллель G	280 (76,9)	36 (83,9)	0,11	254 (77,2)	59 (78,65)	0,28	233 (77,6)	75 (77,3)	0,98
		Летальный исход								
rs1333049	CC	109 (26,3)	8 (26,7)	0,95	107 (26,1)	11 (31,4)	0,71	103 (26,4)	14 (29,8)	0,76
	Аллель C	327 (79,0)	23 (76,7)	0,76	323 (78,8)	28 (80,0)	0,87	308 (79,0)	36 (76,6)	0,71
rs1075728	GG	104 (25,6)	5 (20,0)	0,55	102 (25,3)	7 (24,1)	0,86	96 (25,0)	12 (28,6)	0,51
	Аллель G	313 (77,1)	17 (68,0)	0,30	310 (76,9)	21 (72,4)	0,58	296 (77,1)	30 (71,5)	0,41

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках — проценты.

Таблица 3. **Анализ отдаленных исходов у больных ИМ, не подвергшихся реваскуляризации**

ОНП	Носитель гомозиготного генотипа риска	Период наблюдения, мес								
		6			12			24		
		повторный ИМ								
		нет	да	p	нет	да	p	нет	да	p
rs1333049	CC	41 (33,1)	1 (33,3)	0,83	40 (33,1)	2 (50,0)	0,56	37 (32,7)	3 (42,9)	0,39
rs1075728	GG	44 (35,2)	2 (66,7)	0,26	44 (36,1)	2 (50,0)	0,57	41 (36,0)	3 (42,9)	0,71
		Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии								
rs1333049	CC	38 (32,5)	4 (40,0)	0,88	39 (33,9)	3 (30,0)	0,13	36 (36,4)	4 (19,0)	0,13
rs1075728	GG	41 (35,0)	5 (45,5)	0,49	43 (37,1)	3 (30,0)	0,66	39 (39,0)	5 (23,8)	0,19
		Эпизод ОКС								
rs1333049	CC	38 (32,8)	4 (36,4)	0,96	36 (32,7)	6 (40,0)	0,84	34 (35,1)	6 (26,1)	0,31
rs1075728	GG	41 (35,3)	5 (41,7)	0,66	40 (36,0)	6 (40,0)	0,77	37 (37,8)	7 (30,4)	0,51
		ЧКВ								
rs1333049	CC	2 (14,3)	4 (40,0)	0,31	5 (26,3)	1 (11,0)	0,83	5 (25,0)	6 (48,3)	0,54
rs1075728	GG	3 (23,1)	5 (50,0)	0,06	7 (38,9)	1 (11,0)	0,41	7 (36,8)	6 (48,3)	0,46
		Летальный исход								
rs1333049	CC	42 (33,6)	0 (0)	0,32	40 (32,5)	2 (100,0)	0,04	38 (33,0)	2 (40,0)	0,75
rs1075728	GG	46 (36,5)	0 (0)	0,29	44 (35,2)	2 (100,0)	0,05	41 (35,7)	3 (50,0)	0,48

использования генетических предикторов должны рассматриваться в плоскости оценки риска развития заболевания. Возможно их включение в имеющиеся шкалы стратификации риска и определения мероприятий по его первичной профилактике. При этом по данным нашего 24-месячного проспективного наблюдения влияния локуса 9p21.3 на исходы заболевания у больных, перенесших ИМ, не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др.* Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. Вестн РАМН 2012; 5: 24—29.
2. *Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. и др.* Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9p21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. Рос кардиол журн 2012; 6: 98: 14—18.
3. *Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. et al.* Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. Nature Genet 2012; 45: 1: 25—33.
4. *Prins B.P., Lagou V., Asselbergs F.W. et al.* Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. Atherosclerosis 2012; 225: 1: 1—10.
5. *Schunkert H., Erdmann J., Samani N.J.* Genetics of myocardial infarction: a progress report. Eur Heart J 2010; 31: 8: 918—925.
6. *Buysschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al.* A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study. Eur Heart J 2010; 31: 1132—1141.
7. *Patel R.S., Su S., Neeland I.J. et al.* The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. Eur Heart J 2010; 31: 3017—3023.
8. *Dandona S., Stewart A.F.R., Chen L. et al.* Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 479—486.
9. *Chan K., Motterle A., Laxton R.C. et al.* Common variant on chromosome 9p21 predict severity of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1497—1498.
10. *Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A. et al.* Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 4: 426—434.
11. *Chan K., Patel R.S., Newcombe P. et al.* Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden. A collaborative meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 4: 957—970.
12. *Hinohara K., Nakajima T., Takahashi M. et al.* Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. J Hum Genet 2008; 53: 357—359.
13. *Shen G.Q., Li L., Rao S. et al.* Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. Arterioscler Thrombol Vasc Biol 2008; 28: 360—365.
14. *Peng W.H., Lu L., Zhang Q. et al.* Chromosome 9p21 polymorphism is associated with myocardial infarction but not with clinical outcome in Han Chinese. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 8: 917—922.
15. *Guo J., Li W., Wu Z. et al.* Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a metaanalysis involving 9813 cases and 10 710 controls. Mol Biol Rep 2013; 40: 1: 337—343.
16. *Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M. et al.* A common variant at chromosome 9p21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality. Circular Cardiovasc Gent 2010; 3: 3: 286—293.
17. *Смит К., Калко С., Кантор Ч.* Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. В кн.: Анализ генома. Под ред. К. Дейвиса. Пер. с англ.. *М*: *Мир* 1990; 58—94.
18. *Do R., Xie C., Zhang X. et al.* The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study. PlosMed 2011; 8: 10: e1001106.