# Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (ММР) и гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

А.В. ШЕВЧЕНКО[1, 2], В.И. КОНЕНКОВ[1, 2], В.Ф. ПРОКОФЬЕВ[1, 2], Е.А. ПОКУШАЛОВ[2]

[1]Лаборатория клинической иммуногенетики ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, Новосибирск; [2]ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» СО РАМН

# Analysis of genotypes combinations at the polymorphic points of the promoter regions of the genes of three matrix metalloproteinases and the gene of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with prior acute myocardial infarction

A.V. SHEVCHENKO[1, 2], V.I. KONENKOV[1, 2], V.F. PROKOFYEV[1, 2], E.A. POKUSHALOV[2]

[1]Laboratory of Clinical Immunogenetics, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; [2]Acad. E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences

**Резюме**

**Цель исследования.** Анализ ассоциированности промоторного полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP2* (*–1306*), *MMP3* (*–1171*), *MMP9* (*–1562*) и 2 регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* (*–2578*, *+936*) с развитием инфаркта миокарда.

**Материалы и методы.** Проведен анализ ДНК 251 пациента с ИМ в анамнезе. Выполнено генотипирование 5 полиморфных позиций методом рестриктазного анализа продуктов амплификации с использованием специфичных праймеров.

**Результаты.** Помимо моногенотипа MMP3 5A5A выявлено 4 комплексных генотипа, достоверно различающихся между двумя анализируемыми группами, позитивно ассоциированные с острым коронарным синдромом. Среди них 2 генотипа включают по 2 полиморфные позиции, 2 генотипа включают 3 полиморфные анализируемые позиции. Кроме того, выявлены 4 комплексных генотипа, негативно ассоциированные с ИМ. Среди них 1 двухлокусный, 2 трехлокусных и 1 четырехлокусный генотип.

**Заключение.** Результаты данного исследования подтверждают высказанное нами положение о том, что увеличение числа генотипов в составе анализируемых комбинированных генетических комплексов, выявляемых у одного пациента, значительно повышает клиническую значимость результатов иммуногенетического анализа.

*Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов VEGF, MMP2, MMP3, MMP9.*

**Aim.** To analyze the association of the promoter polymorphism of the genes of the matrix metalloproteinases (*MMP*) *MMP2* (*–1306*), *MMP3* (*–1171*), and *MMP9* (*–1562*) and two vascular endothelial growth factor (*VEGF*) gene regulatory regions (*–2578*, *+936*) with the development of myocardial infarction (MI).

**Materials and methods.** DNA was analyzed in 251 patients with a history of MI. Five polymorphic positions were genotyped by restrictase analysis of amplification products, by using specific primers.

**Results.** In addition to the *MMP3 5A5A* monogenotype, there were 4 complex genotypes that were significantly different between two analyzed groups and positively associated with acute coronary syndrome. Among them, each of two genotypes included 2 polymorphic positions; two genotypes did 3 analyzed polymorphic positions. Four complex (two-locus ($n$=1), three-locus ($n$=2), four-locus ($n$=1) genotypes that were negatively associated with MI were also identified.

**Conclusion.** These findings are evidence in favor of our assumption that the increasing number of genotypes as part of the analyzed combined genetic complexes detectable in one patient considerably enhances the clinical significance of the results of immunogenetic analysis.

*Key words: myocardial infarction, VEGF, MMP2, MMP3, and MMP9 gene polymorphisms.*

АСБ — атеросклеротическая бляшка
ДИ — доверительный интервал
ИМ — инфаркт миокарда
МКВ — межклеточное вещество
ММР — металлопротеиназы
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
ОШ — отношение шансов
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
Sp — специфичность
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Разрыв атеросклеротических бляшек (АСБ) — наиболее частая причина острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин трудоспособного возраста. У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) показано наличие в АСБ участков, богатых макрофагами, способными разрушать межклеточное вещество (МКВ) за счет фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов, таких как металлопротеиназы — ММР (коллагеназы, желатиназы, стромелизины), действие которых ослабляет фиброзную покрышку бляшки и способствует ее разрыву [1]. Одни из основных ММР, выявляемых в стенках сосудов, — желатиназы (ММР-2 и ММР-9), которые, облегчая проникновение через эндотелий и накопление моноцитов, способствуют активации тромбоцитов и каскаду коагуляции [2]. Показано повышение концентрации этих ММР в сыворотке у пациентов с ОКС и ишемией мозга [3]. ММР-3 (стромелизин) — еще одна ММР, уровень экспрессии которой в АСБ существен. ММР-3 обладает широкой субстратной специфичностью и может активизировать другие ферменты этого семейства [4].

В ряде работ описана ангиогенная функция ММР. Ангиогенез, ключевым фактором которого является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), — формирование новых кровеносных сосудов на основе существующей кровеносной сети — многоступенчатый процесс, играющий центральную роль как в эмбриогенезе, так и при различных патологических состояниях. При этом VEGF не только ангиогенный фактор, но и важный фактор деградации МКВ и последующей пролиферации, миграции и выживания эндотелиальных клеток. Механизм регуляции ангиогенеза, опосредованный VEGF, подробно описан во многих публикациях [5, 6]. Однако лишь в отдельных работах упоминается возможность индуцированной VEGF активации ММР. Компоненты МКВ, включая фибрин, коллаген и ламинин, формируют тонкий слой вокруг существующий сосудистой сети, который необходимо деградировать при формировании нового сосуда. VEGF посредством рецептора VEGFR-2 стимулирует экспрессию в эндотелиальных клетках ММР, включая ММР-2, ММР-9, и МТ1-ММР [7, 8]. Активация ММР, индуцированная VEGF, происходит и при дефектном ангиогенезе [9—11]. Показано, что не только VEGF может стимулировать экспрессию ММР, но и индукция ММР регулирует уровень экспрессии VEGF [12].

Помимо опосредованного VEGF и ММР взаимного влияния на продукцию изначально экспрессия этих белков регулируется на транскрипционном уровне, в промоторных регионах генов. Выявлены следующие полиморфизмы: ММР2 –1306 С→Т, причем аллельный вариант *С ассоциирован с высокой промоторной активностью; ММР9 –1562 С→Т, где наличие минорного аллеля *Т в генотипе обеспечивает высокую транскрипционную активность гена; ММР3 –1171 обладает высокой транскрипционной активностью при носительстве генотипа 5А5А [13, 14]. По данным ряда исследований, полиморфизм промоторного региона гена *VEGF* в позиции –2578 А→С ассоциирован с уровнем экспрессии VEGF и со степенью коронарного атеросклероза, оцененным при ангиографии у пациентов без ОИМ в анамнезе. Аллель С связывают с высоким уровнем экспрессии VEGF, а генотип СС — с более умеренной степенью коронарного атеросклероза [15, 16]. Аллель Т в позиции +936С→Т нетранслируемого региона гена связывают с низким уровнем продукта [17].

Исходя из этого, мы проанализировали влияние комплексного полиморфизма регуляторных регионов генов *VEGF* в позициях –2578 и +963, промоторных регионов генов *MMP2* (*–1306*), *MMP9* (*–1562*), а также промоторный полиморфизм гена *MMP3* (*–1171*) у пациентов с ОИМ в анамнезе и в группе здоровых мужчин аналогичного возраста и социально-профессионального статуса.

## Материалы и методы

Обследовали 251 мужчину, перенесшего ОИМ в возрасте от 35 до 84 лет и находящегося на диспансерном учете в кардиологическом центре городской клинической больницы №9 Новокузнецка. Диагноз ОКС устанавливали по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ; б) изменения электрокардиограммы в 2 последовательных отведениях и более (высокоамплитудный зубец *T*, отрицательный зубец *T*, подъем сегмента *ST*, патологический зубец *Q*, депрессия сегмента *ST*, наличие зубца *QR*); в) динамические изменения уровня ферментов (креатинфосфокиназа, ее фракция МВ, тропонины Т и I). При дифференциальной диагностике между ИМ без подъема сегмента *ST* и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. В исследование включены все пациенты с подтвержденным диагнозом, подписавшие информированное согласие и указавшие в анкете национальность русский. Клиническое описание группы пациентов приведено в **табл. 1**.

Контрольную группу составили 95 практически здоровых лиц того же пола, этнически и географически соответствующих исследуемой группе пациентов. Кроме того, учитывая, что такие внешние факторы, как неблагоприятные условия труда, физическая нагрузка и вредные профессиональные факторы, представляют существенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контрольную группу набирали с учетом этих особенностей.

Генотипирование полиморфизмов С–2578А и С+936Т VEGFA осуществляли методом рестриктазного анализа продуктов амплификации с использованием специфичных праймеров [18] и эндонуклеаз рестрикции Bgl II и Fae I («СибЭнзим», Новосибирск). Полиморфизм SNP промоторного региона гена *MMP2* исследовался в позиции –1306 С→Т, гена *MMP9* — в позиции –1562 С→Т. Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров [19], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции BstXI для ММР-2 и SphI для ММР-9 («СибЭнзим», Новосибирск). Полиморфизм 5А6А гена *MMP3* анализировали с использованием специфичных праймеров [20]. Электрофорез проводили в 2% агарозном геле.

При статистическом анализе полученных данных использовали распространенность генов, генотипов и их комбинаций, специфичность (Sp), отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Вульфа—Холдейна [21]. При ОШ >1 специфичность рассчитывали как долю отрицательных результатов генетического теста в отсутствие заболевания, а при ОШ <1 — как долю отрицательных

*Сведения об авторах:*

*Коненков Владимир Иосифович* — д.м.н., проф., акад. РАМН, дир. НИИКЭЛ СО РАМН., рук. центра новых технологий НИИПК СО РАМН; e-mail: konenkov@soramn.ru

*Прокофьев Виктор Федорович* — к.м.н., в.н.с., лаб. клинической иммуногенетики; e-mail: vprok@ngs.ru

*Покушалов Евгений Анатольевич* — д.м.н., зам. дир. по научно-экспериментальной работе, рук. центра хирургической аритмологии НИИПК СО РАМН

*Контактная информация:*

*Шевченко Алла Владимировна* — к.б.н., с.н.с., лаб. клинической иммуногенетики НИИКЭЛ СО РАМН; 630117 Новосибирск-117, ул. Академика Тимакова, д. 2; тел.: +7(383)227-0194; e-mail: shalla64@mail.ru

***Таблица 1.*** **Общая характеристика обследованных пациентов с ИМ в анамнезе и здоровых**

| Параметр | Здоровые ($n$=95) | Пациенты, перенесшие ИМ ($n$=251) | $p$ (тест Манна—Уитни) |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 51,9±4,2 | 53,7±7,8 | 0,058 |
| Длительность курения, годы | 23,1±15,4 | 21,1±15,2 | 0,390 |
| Индекс курильщика | 162,8±111,4 | 158,3±120,8 | 0,800 |
| Масса тела, кг | 74,3±10,1 | 78,0±13,9 | 0,025 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 24,9±2,9 | 26,5±4,4 | 0,001 |
| САД, мм рт.ст. | 124,2±9,5 | 143,2±24,4 | 0,000 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,3±5,4 | 92,5±13,1 | 0,000 |
| ТГ, мг/дл | — | 149,4±107,2 | — |
| ОХС, мг/дл | — | 217,9±48,3 | — |
| ХС ЛПВП, мг/дл | — | 50,4±13,1 | — |
| Индекс атерогенности | — | 3,9±1,7 | — |

*Примечание.* Данные представлены в виде средних арифметических ± стандартное отклонение ($M$±$SD$). ИМ — инфаркт миокарда; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

***Таблица 2.*** **Частота генотипов и аллелей *MMP2, MMP3, MMP9* и *VEGFA* в популяции практически здоровых мужчин сибирского региона и пациентов с ИМ в анамнезе**

| Полиморфизм | Пациенты с ИМ, % | Здоровые, % | ИМ/здоровые, 95% ДИ OR 95%CI |
|---|---|---|---|
| *VEGFA* С–2578А | $N$=198 | $N$=92 | |
| AA | 40 (20,2) | 20 (21,7) | 0,48<0,91<1,75 |
| AC | 115 (58,1) | 45 (48,9) | 0,85<1,45<2,45 |
| CC | 43 (21,7) | 27 (29,4) | 0,37<0,67<1,22 |
| *VEGFA* C+936T | $N$=171 | $N$=93 | |
| CC | 137 (80,1) | 67 (72,0) | 0,83<1,56<2,93 |
| CT | 31 (18,1) | 25 (26,9) | 0,32<0,60<1,15 |
| TT | 3 (1,8) | 1 (1,1) | 0,10<1,36<8,54 |
| *MMP9* C–1562T | $N$=251 | $N$=95 | |
| C/C | 162 (64,5) | 66 (69,5) | 0,47<0,80<1,37 |
| CT | 84 (33,5) | 26 (27,4) | 0,77<1,33<2,33 |
| TT | 5 (2,0) | 3 (3,1) | 0,13<0,62<3,36 |
| *MMP3*–11715A6A | $N$=171 | $N$=70 | |
| 5A5A | 46 (26,9) | 9 (12,9) | 1,09<2,49<5,87* |
| 5A6A | 73 (42,7) | 35 (50,0) | 0,41<0,74<1,35 |
| 6A6A | 52 (30,4) | 26 (37,1) | 0,40<0,74<1,38 |
| *MMP2* C–1306T | $N$=191 | $N$=94 | |
| C/C | 106 (55,5) | 49(52,1) | 0,68<1,15<1,94 |
| CT | 72 (37,7) | 36 (38,3) | 0,57<0,97<1,67 |
| TT | 13 (6,8) | 9 (9,6) | 0,26<0,69<1,83 |

*Примечание.* * — $p$=0,028.

результатов генетического теста при наличии заболевания [22, 23]. Распространенность отдельных генотипов и их комбинаций определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип (комбинацию генотипов), к общему числу обследованных в группе по формуле: $f=n/N$, где $n$ — число повторов генотипа (комбинации), $N$ — число обследованных. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга [24]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию $\chi^2$ с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [25].

## Результаты

Исследовали полиморфизм 3 генов ММР: ММР2 (–1306), ММР3 (5А/6А), ММР9 (–1562) и полиморфизм гена *VEGF* в точках полиморфизма –2578 и +963 у пациентов с ИМ в анамнезе и в группе здоровых мужчин аналогичного возраста и социально-профессионального статуса. Частоты генотипов исследуемых генов в сопоставляемых группах находятся в равновесии Харди—Вайнберга. Показано, что аллельный вариант ММР3 5А и генотип ММР3 5А5А достоверно чаще встречается в группе пациентов, перенесших ИМ (95% ДИ 1,03<1,55<2,33; $p$=0,0414 и 1,23<2,76<6,21; $p$=0,0106 соответственно), тогда как частоты аллельных вариантов других анализируемых полиморфизмов между двумя группами не различаются **(табл. 2)**. Поскольку комплексный анализ распространенности генотипов анализируемых нами полиморфных позиций VEGF и MMP более информативен, мы проанализировали характер распределения возможных вариантов совокупного носительства 5 генотипов в 2 сравниваемых группах методом сплошной компьютерной обработки результатов анализа распространенности всех комбинаций. В **табл. 3** представлены отобранные из всего массива данных комбинированные генетические признаки, частота которых достоверно значимо различается между сравниваемыми группами и соответствует показателю ОШ в 95% ДИ. Помимо моногенотипа MMP3 5A5A, выявлено 4 комплексных генотипа, достоверно различающихся между двумя анализируемыми группами, позитивно ассоциированные с ОКС **(см. табл. 3)**. Среди них 2 генотипа включают по 2 полиморфные позиции: VEGF-2578CA/VEGF+936CC и MMP2-1306CC/MMP35A5A и 2 генотипа включают 3 полиморфные анализируемые позиции VEGF-2578CA/VEGF+936CC/MMP2-1306TC и VEGF-2578CA/VEGF+936CC/MMP35A6A. Кроме того, выявлены 4 комплексных генотипа, негативно ассоциированные с ИМ. Среди них 1 двухлокусный MMP3 6A6A/MMP9-1562 CT, 2 трехлокусных VEGF-2578AA/MMP3 6A6A/MMP9-1562 CT и MMP2-1306CC/MMP3 6A6A/MMP9-1562CT, 1 четырехлокусный генотип VEGF-2578AA/VEGF+936CC/MMP3 6A6A/MMP9-1562CT. Причем специфичность последнего генотипа составляет 100%.

## Обсуждение

При исследовании ассоциированности промоторных полиморфизмов 3 генов матричных металлопротеиназ и 2 позиций регуляторного региона гена *VEGF* мы выявили, что у пациентов с генотипом 5A5A MMP3 риск развития ОИМ достоверно выше, чем у пациентов, в геноме которых этот генотип отсутствует. Первоначально такие данные получены при обследовании пациентов с ИМ относительно здоровых в Японской популяции [26]. S. Beyzade и соавт. [4] сделали попытку объяснить эти результаты. Авторы показали, что генотип 5A5A+5A6A чаще встречается у пациентов с ССЗ и ОИМ, а это могло бы указывать на влияние данного полиморфизма на стабильность АСБ. Кроме того, авторы показали, что индивиды с генотипом 6A6A имели более выраженный коронарный атеросклероз, чем индивиды с другим генотипом. Это, по мнению авторов, свидетельствует о том, что нестабильность АСБ увеличена у пациентов с высокоактивным генотипом 5A5A MMP3. В случае гетерозиготного генотипа аллельный вариант 5A является «лидирующим» и повышающим продукцию белка [4].

Проанализированный нами сложный генотип из 5 полиморфных позиций позволил выявить 4 комплексных генотипа, достоверно ассоциированных с риском развития ИМ. Обращает внимание, что все гомозиготные генотипы в составе этих 4 комплексных генотипов обладают высокой транскрипционной активностью. Двухлокусный комплексный генотип MMP2CC/MMP35A5A содержит в составе высокоактивный генотип 5A5A совместно с высо-

***Таблица 3.*** **Комбинации генотипов VEGF с генотипами MMP, достоверно ассоциированных с предрасположенностью и устойчивостью к развитию ИМ**

| Полиморфизм | Комбинации генотипов | ИМ | | | Контроль | | | ОШ | 95% ДИ | *p* (точный метод Фишера) | Sp, % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *n* | *N* | % | *n* | *N* | % | | | | |
| MMP3-5A6A | 5A5A | 46 | 171 | 26,90 | 8 | 68 | 11,76 | 2,76 | От 1,23 до 6,21 | 0,0106 | 88,24 |
| VEGF2578:VEGF-936 | CA-CC | 71 | 161 | 44,10 | 26 | 86 | 30,23 | 1,82 | От 1,04 до 3,17 | 0,0402 | 69,77 |
| MMP2-1306:MMP3-5A6A | CC-5A5A | 25 | 159 | 15,72 | 3 | 68 | 4,41 | 4,04 | От 1,18 до 13,88 | 0,0159 | 95,59 |
| VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306 | CA-CC-TC | 29 | 154 | 18,83 | 7 | 85 | 8,24 | 2,59 | От 1,08 до 6,19 | 0,0367 | 91,76 |
| VEGF2578:VEGF-936:MMP3-5A6A | CA-CC-5A6A | 28 | 136 | 20,59 | 5 | 65 | 7,69 | 3,11 | От 1,14 до 8,48 | 0,0245 | 92,31 |
| MMP3-5A6A:MMP9-1562 | 6A6A-CT | 8 | 166 | 4,82 | 9 | 68 | 13,24 | 0,33 | От 0,12 до 0,90 | 0,0477 | 95,18 |
| VEGF2578:MMP3-5A6A:MMP9-1562 | AA-6A6A-CT | 1 | 150 | 0,67 | 5 | 65 | 7,69 | 0,08 | От 0,01 до 0,70 | 0,0103 | 99,33 |
| MMP2-1306:MMP3-5A6A:MMP9-1562 | CC-6A6A-CT | 2 | 156 | 1,28 | 6 | 68 | 8,82 | 0,13 | От 0,03 до 0,68 | 0,0107 | 98,72 |
| VEGF2578:VEGF-936:MMP3-5A6A:MMP9-1562 | AA-CC-6A6A-CT | 0 | 136 | 0,00 | 4 | 65 | 6,15 | 0,05 | От 0,00 до 0,94 | 0,0103 | 100,00 |

коэкспрессирующим вариантом MMP2 CC. При наличии двух высокоэкспрессирующих MMP этого генотипа ОШ развития патологии максимальны среди выявленных протективных генотипов. Это свидетельствует о том, что у данных пациентов имеется высокий базовый уровень продукции этих ферментов. Причем достоверность различий между сопоставимыми группами для данного маркера превышает 95%. Второй двухлокусный генотип VEGF2578CA/VEGF-936CC, как и трехлокусный генотип VEGF2578CA/VEGF-936CC/MMP2-1306TC, ассоциированные с ОКС, имеют в составе VEGF-936CC-генотип, связанный с высоким уровнем продукции VEGF. Можно предположить, что высокий уровень VEGF в очаге воспаления обладает свойством высокой индукции продукции MMP. Последний трехлокусный генотип VEGF2578 CA/VEGF-936 CC/MMP3 5A6A несет как ассоциированный с ИМ гетерозиготный генотип 5A6A, так и высокопродуцирующий генотип VEGF+936 CC. Таким образом, для генотипа пациентов, перенесших ИМ, характерно наличие генетических признаков, ассоциированных с высокими уровнями продукции как MMP, так VEGF, обладающих способностью к взаимной индукции их синтеза. Наличие такого комплекса генетических факторов может способствовать образованию «порочного круга» в МКВ и погруженного в него сосудистого сплетения, что может быть одним из факторов дестабилизации АСБ.

Что касается генотипов, негативно ассоциированных с ОИМ, то все они объединены наличием в своем составе низкоэкспрессирующего генотипа MMP3 6A6A. Уровень специфичности представленных резистентных к заболеванию маркеров выше 95%, а в четырехлокусном генотипе, в состав которого, помимо генотипа 6A6A, входит генотип VEGF-2578AA, отвечающий за низкий уровень экспрессии VEGF, специфичность генотипа достигает 100%. Таким образом, в геноме таких пациентов выявляется комплекс генетических факторов, способствующих более выраженной стабилизации АСБ.

## Заключение

Представленные данные, по нашему мнению, убедительно свидетельствуют о том, что использование комплексных генетических факторов, продукты которых принимают участие в патологическом процессе, с одной стороны, и являются регуляторами продукции в отношении друг друга, с другой, имеет бóльшую информативность при выявлении протективных и резистентных маркеров развития заболевания, чем одиночные генетические маркеры, и могут быть использованы при скрининговых исследованиях. Выявление у пациента таких генетических признаков, ассоциированных с высоким уровнем продукции регуляторных факторов, способствующих дестабилизации АСБ, может служить одним из персонализированных признаков высокого риска развития ИМ у пациента с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Панченко Е.П.* Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ 2000; 8: 359—370.
2. *Creemers E., Cleutjens J., Smits J., Daemen M.* Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? Circ Res 2001; 89: 201—210.
3. *Shah P.* Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflamemation and infection. Cardiol Rev 2000; 8: 31—39.
4. *Beyzade S., Zhang S., Wong Y. et al.* Influences of Matrix Metalloproteinase-3 Gene Variation on Extent of Coronary Atherosclerosis and Risk of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2130—2137.
5. *Kliche S., Waltenberger J.* VEGF receptor signaling and endothelial function IUBMB Life 2001; 52 (1—2): 61—66.
6. *Tsiamis A., Morris P., Marron M., Brindle N.* Vascular endothelial growth factor modulates the Tie-2:Tie-1 receptor complex. Microvasc Res 2002; 63 (2): 149—158.
7. *Wagner S., Fueller T., Hummel V. et al.* Influence of VEGF-R2 inhibition on MMP secretion and motility of microvascular human cerebral endothelial cells (HCEC). J Neurooncol 2003; 62: 221—231.
8. *Dias S., Hattori K., Zhu Z. et al.* Autocrine stimulation of VEGFR-2 activates human leukemic cell growth and migration. J Clin Invest 2000; 106: 511—521.
9. *Deryugina E., Quigley J.* Pleiotropic roles of matrix metalloproteases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. Biochim Biophys Acta 2010; 1803: 103—120.
10. *Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z.* Matrix metalloproteases: regulators of the tumor microenvironment. Cell 2010; 141: 52—67.
11. *Chow A., Cena J., Schulz R.* Acute actions and novel targets of matrix metalloproteases in the heart and vasculature. Br J Pharmacol 2007; 152: 189—205.
12. *Funahashi Y., Shawber C., Sharma A. et al.* Notch modulates VEGF action in endothelial cells by inducing Matrix Metalloprotease activityVasc Cell 2011; 3: 2.
13. *Lamblin N., Bauters Ch., Hermant X. et al.* Polymorphisms in the Promoter Regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 Genes as Determinants of Aneurysmal Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (1): 43—48.
14. *Pollanen P., Lehtimaki T., Mikkelsson J. et al.* Matrix metalloproteinase 3 and 9 gene promoter polymorphisms: joint action of two loci as a risk factor for coronary artery complicated plaques. Atherosclerosis 2005; 180: 73—78.
15. *Howell W., Ali S., Rose-Zerilli M., Ye S.* VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. J Med Genet 2005; 42: 485—490.
16. *Shahbazi M., Fryer A., Pravica V. et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 260—264.
17. *Renner W., Kotschan S., Hoffmann C. et al.* A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res 2000; 37: 443—448.
18. *Шевченко А.В., Коненков В.И., Голованова О.В. и др.* Полиморфизм гена VEGFA (C-2578A, C+936T) у пациенток с раком молочной железы. Мед иммунол 2012; 14 (1—2): 87—94.

19. *Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др.* Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Тер арх 2010; 1: 31—35.
20. *Takahashi M., Haro H., Wakabayashi Y. et al.* The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. J Bone Joint Surg 2001; 83-B: 491—495.
21. *Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. Украинский мед журн 2005; 2: 113—119.
22. *Ластед Л.* Введение в проблему принятия решений в медицине. М: Мир 1971; 282.
23. *Юнкеров В.И., Григорьев С.Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА 2002; 266.
24. *Вейр Б.* Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки. Пер с англ. М: Мир 1995.
25. *Glantz S.A.* Medical and biological statistics. Translated from English. M: Practice 1998; 459.
26. *Terashima M., Akita H., Kanazawa K. et al.* Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. Circulation 1999; 99: 2717—2719.


Поступила 16.10.2013