

Иващенко А.Т.,
Атамбаева Ш.А.,
Ниязова Р.Е., Пинский И.В.

Гены, связанные с развитием инфаркта миокарда

Проведен поиск генов-кандидатов, связанных с развитием инфаркта миокарда. Создана база данных по генам, связанным с развитием инфаркта миокарда и проанализированы в сравнительном аспекте функции этих генов. Показано, что многие из генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, связаны с развитием других сердечно-сосудистых заболеваний: ишемическое заболевание сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз, метаболический синдром. Анализируется участие этих генов в различных социально значимых заболеваниях. Созданная база данных по генам связанным с развитием инфаркта миокарда служит основой для выявления генов, экспрессия которых зависит от действия microRNA. Обсуждаются особенности полученной базы данных по генам и использование ее в разработке методов ранней диагностики инфаркта миокарда с помощью молекулярно-генетических маркеров.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ген, microRNA, mRNA, диагностика.

Ivashchenko A.T.,
Atambayeva Sh.A.,
Niyazova R.Y., Pinskiy I.V.

Genes associated with the development of myocardial infarction

The search of the genes-candidates associated with the development of myocardial infarction is conducted. A database of genes associated with the development of myocardial infarction is created and the functions of these genes analyzed in a comparative aspect. It has been shown that many of the genes involved in the development of myocardial infarction associated with the development of other cardiovascular diseases: ischemic heart disease, hypertension, atherosclerosis, metabolic syndrome. Participating of these genes in different social meaningful diseases is analysed. A database of genes associated with the development of myocardial infarction is the basis for the identification of genes which expression is dependent on the action of microRNAs. The features of resulting database of genes and their using in the development of myocardial infarction early diagnostics methods with the help of molecular genetic markers are discussed.

Key words: myocardial infarction, gene, microRNA, mRNA, diagnostics.

Иващенко А.Т.,
Атамбаева Ш.А.,
Ниязова Р.Е., Пинский И.В.

Миокард инфарктісі дамуымен байланысты гендер

Миокард инфарктісі дамуымен байланысты кандидат-гендер іздестірілді. Миокард инфарктісі дамуымен байланысты гендердің деректер қоры құрылды және осы гендердің функцияларының салыстырмалы аспектіде талдауы өткізілді. Миокард инфарктісі дамуына қатысатын гендердің көбі басқа жүрек-тамыр ауруларының (жүректің ишемиялық ауруы, гипертония, атеросклероз, метаболиттік синдром) дамуына байланысты екені көрсетілді. Бұл гендердің әр түрлі әлеуметтік ауруларындағы қатысуының талдауы қарастырылады. Миокард инфарктісі дамуымен байланысты құрылған гендердің деректер қоры, экспрессиясы микроРНК-ға тәуелді гендерді табу үшін, негізі болып табылады. Алынған гендердің деректер қорының ерекшеліктері және оның, молекулярлы-генетикалық маркерлер көмегімен миокард инфарктісін ерте диагностикалау әдістерін өндеуге пайдалануы талқыланады.

Түйін сөздер: миокард инфарктісі, ген, микроРНК, мРНК, диагностика.

**ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ
С РАЗВИТИЕМ
ИНФАРКТА МИОКАРДА****Введение**

Инфаркт миокарда (ИМ) является сегодня одной из самых главных причин смертности и инвалидности людей в мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), занимают первое место среди причин смерти во всем мире, в том числе и в Казахстане [1]. Инфаркт миокарда – заболевание, вызванное некрозом участка сердечной мышцы вследствие острой ишемии. Иногда ИМ развивается по причине спазма коронарной артерии, атеросклеротической бляшки. Инфаркт миокарда является мультифакториальным заболеванием и может рассматриваться как осложнение различных заболеваний, сопровождающихся острой коронарной недостаточностью. В основном ИМ развивается у больных атеросклерозом. Но развитие ИМ происходит под влиянием многих факторов – воздействие внешней среды и наследственная предрасположенность. В последнее время все больше работ посвящено изучению роли генов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2-8]. Однако поиск генов и их анализ в целом не проводился и количество установленных генов-кандидатов, участвующих в развитии ИМ, трудно оценить. Много исследований посвящено отдельным генетическим маркерам – белкам. Составлены генные сети биомаркеров, связанные с развитием ИМ. Проводились исследования по идентификации связанных с апоптозом *microRNA* и их генов-мишеней при инфаркте миокарда [9-13].

Недавно было установлено, что экспрессия генов-кандидатов может находиться под контролем, так называемых *microRNA*, которые играют большую роль во всех ключевых биологических процессах, в том числе и при различных патологиях. Доказана роль *microRNA* в развитии многих заболеваний, в том числе и ССЗ [10-13]. В связи с этим установление белок-кодирующих генов, участвующих в развитии ИМ, является весьма актуальным, так как они могут являться потенциальными мишенями *microRNA*. Это, безусловно, имеет большое значение для диагностики и лечения данного заболевания. В настоящее время единой базы данных по генам, связанных с развитием ИМ не существует, поэтому нами был произведен поиск и анализ генов-кандидатов. В результате была создана

единая база генов, отвечающих за развитие инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Поиск генов, связанных с инфарктом миокарда проводили по имеющимся разрозненным сведениям, так как единой базы генов по ССЗ нет. Есть некоторые подобию баз генов по тем или иным типам ССЗ человека. Некоторые из них, к примеру DisGeNet, выдает мало генов: *MTHFR*, *ACE*, *GATA2*, *APOE*, *CX3CR1*, *PON1*, *NO*, *ALOX5AP*, *KALRN*, *MYLK*. Поиск в базе генов «OMIM» наоборот, выдает очень большое количество результатов, при этом многие гены повторяются, и многие из них не имеют отношения к данным заболеваниям, то есть поиск недостаточно эффективен. Нами не было найдено в доступных источниках информации удовлетворительных баз данных по генам, участвующим в сердечно-сосудистых заболеваниях в целом и по отдельным типам ССЗ тоже. Имеющиеся неполные сведения о генах, участвующих в сердечно-сосудистых заболеваниях, не могут служить основой системного подхода для установления роли каждого из них в развитии различных типов ССЗ. Поэтому для создания адекватной и достоверной базы генов мы взяли за основу сведения, имеющиеся в NCBI (Национальном центре биотехнологической информации) и через поисковую систему PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) вводили название проверяемого гена, и соответствующую информацию, по связи его с искомым заболеванием вносили в нашу базу данных. Проверка полученных данных проводилась путем поиска в публикациях за последние 20 лет связи этого гена с изучаемым заболеванием. Следует отметить, что практически все гены имеют несколько синонимических названий и это сильно затрудняет идентификацию генов по установленной классификации в NCBI. Имеются трудности и в установлении типа сердечно-сосудистой патологии, поскольку единой системы классификации сердечно-сосудистых заболеваний нет. Мы использовали наиболее часто употребляемую в зарубежной и русскоязычной литературе систему классификации инфаркта миокарда, которая приводится ниже.

Инфаркт миокарда – это омертвление (некроз) части сердечной мышцы, возникающее в результате нарушения кровообращения, что приводит к недостаточному питанию сердечной мышцы кислородом. В зависимости от симпто-

мов выделяют несколько вариантов инфаркта миокарда:

Ангинозный – самый распространенный вариант. Проявляется длящейся более получаса и не проходящей после приема лекарства (нитроглицерина) сильной давящей или сжимающей болью за грудиной. Эта боль может отдавать в левую половину грудной клетки, а также в левую руку, челюсть и спину. У больного может появиться слабость, чувство тревоги, страх смерти, сильное потоотделение.

Астматический – вариант, при котором наблюдается одышка или удушье, сильное сердцебиение. Боли чаще всего не бывает, хотя она может являться предшественницей одышки. Этот вариант развития заболевания характерен для старших возрастных групп и для людей, уже ранее перенесших инфаркт миокарда.

Гастралгический – вариант, характеризующийся необычной локализацией боли, которая проявляется в верхней области живота. Она может распространяться в область лопаток и в спину. Данный вариант сопровождается икотой, отрыжкой, тошнотой, рвотой. Вследствие непроходимости кишечника возможно вздутие живота.

Цереброваскулярный – симптомы связаны с ишемией головного мозга: головокружение, обморок, тошнота, рвота, потеря ориентации в пространстве. Появление неврологической симптоматики усложняет постановку диагноза, который абсолютно правильно может быть поставлен в данном случае только при помощи ЭКГ.

Аритмический – вариант, когда основным симптомом является сердцебиение: ощущение остановки сердца и перебои в его работе. Боли отсутствуют или проявляются незначительно. Возможно появление слабости, одышки, обморочного состояния или других симптомов, обусловленных падением артериального давления.

Малосимптомный – вариант, при котором обнаружение перенесенного инфаркта миокарда возможно только после снятия ЭКГ. Однако предшествовать инфаркту могут такие слабо выраженные симптомы, как беспричинная слабость, одышка, перебои в работе сердца. При любом варианте инфаркта миокарда для точного диагностирования следует обязательно делать ЭКГ.

База генов создается в формате Exel и в виде текстового файла. В ней приводятся сведения о гене и его синонимических названиях, полное название гена, краткое описание его функции, источник информации (публикация, адрес сайта в Интернете).

Результаты и их обсуждение

В результате работы было установлено, что 185 генов связаны с развитием инфаркта миокарда (таблица 1). ADAM металлопептидазы, кодируемые генами *ACE2*, *ADAM8*, могут быть вовлечены в клеточную адгезию при нейродегенерации, и являться мишенью для аллергических заболеваний дыхательных путей, включая астму. Металлопептидаза ADAM с мотивом тромбоспондина, продукт экспрессии генов *ADAMTS1*, *ADAMTS7* может быть связана с различными воспалительными процессами, а также с развитием рака. Хемакины (*CCL2*, *CCL5*, *CCR2*, *CCR5*) – белки, которые участвуют в процессах созревания, переноса и рециркуляции лейкоцитов. Они также играют важную роль во многих патофизиологических процессах, таких как аллергические реакции, инфекции, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы, развитие

опухолей и так далее. CD14 уникальная молекула связывающая клеточные факторы естественного иммунитета (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) и обеспечивающая связывание макромолекул потенциальных патогенов на ранних этапах инфекции. Гены ингибиторов циклин-зависимой киназы *CDKN2A*, *CDKN2B* часто мутируют и удаляются в различных опухолях и *CDKN2A* является важным геном-супрессором опухолей. Белки семейства цитохром P450 (*CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2J2*, *CYP4A11*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP1A2*) из-за его многочисленных субстратов, могут быть вовлечены в такие процессы, как глюконеогенез, цирроз печени, диабет и рак. Полиморфизм гена *CYP2C19* связан с переменной способностью метаболизировать мефенитоин. Изменчивость гена *MTHFR*, кодирующего метилентетрагидрофолат-редуктазу, влияет на развитие сосудистых заболеваний, дефектов нервной трубки, рака толстой кишки и острого лейкоза.

Таблица 1 – Гены, участвующие в развитии инфаркта миокарда

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	24796288
<i>ABCC6</i>	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6	16854481
<i>ABCC9</i>	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9	23739550, 16563363
<i>ABCG1</i>	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1	22155456
<i>ABO</i>	ABO blood group (transferase A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase; transferase B, alpha 1-3-galactosyltransferase)	23149138
<i>ACE2</i>	angiotensin I converting enzyme 2	20797602, 16822235, 15833761
<i>ADAM8</i>	ADAM metallopeptidase domain 8	21640993, 19575316
<i>ADAMTS1</i>	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 1	15625312
<i>ADAMTS7</i>	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 7	21239051
<i>ADIPOQ</i>	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	24242286, 16990411
<i>ADRA2B</i>	adrenoceptor alpha 2B	12535806
<i>Adrb1</i>	adrenergic receptor, beta 1	21626217
<i>ADRB1</i>	adrenoceptor beta 1	19623647, 21626217, 20731869
<i>ADRB2</i>	adrenoceptor beta 2, surface	20230274, 19623647, 19190821
<i>AGER</i>	advanced glycosylation end product-specific receptor	16728681
<i>AGT</i>	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, cladeA, member 8)	23283824, 23933419, 20663844
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor, type 1	15454732
<i>ALDH2</i>	aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	24606814, 24333098
<i>ALMS1</i>	Alstrom syndrome 1	24122612
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase	18318662
<i>ALOX5AP</i>	arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein	18318662
<i>ANGPT2</i>	angiopoietin 2	24886544

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>AP3D1</i>	adaptor-related protein complex 3, delta 1 subunit	24916648
<i>APOA1</i>	apolipoprotein A-I	21152377, 15488874
<i>APOA5</i>	apolipoprotein A-V	25533799, 25487149
<i>APOB</i>	apolipoprotein B	25083581
<i>APOC3</i>	apolipoprotein C-III	18541587, 15488874, 8065384
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	23934537, 23223950
<i>ARG1</i>	arginase 1	17369504
<i>BDNF</i>	brain-derived neurotrophic factor	25129264
<i>BRAP</i>	BRCA1 associated protein	19198608
<i>BTN2A1</i>	butyrophilin, subfamily 2, member A1	21468600, 21211798
<i>C3</i>	complement component 3	24806427, 23764154
<i>C4B</i>	complement component 4B (Chido blood group)	18032375
<i>CASR</i>	calcium-sensing receptor	22527939
<i>CCL2</i>	chemokine (C-C motif) ligand 2	24078580
<i>CCL5</i>	chemokine (C-C motif) ligand 5	21547257
<i>CCR2</i>	chemokine (C-C motif) receptor 2	24078580, 22285384
<i>CCR5</i>	chemokine (C-C motif) receptor 5 (gene/pseudogene)	24078580, 22285384, 21634220
<i>CD14</i>	CD14 molecule	23135962, 17617027, 15777548
<i>CD163</i>	CD163 molecule	23873589
<i>CD40</i>	CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5	21488132
<i>CD40LG</i>	CD40 ligand	16627810
<i>CDKN1C</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57, Kip2)	17351341
<i>CDKN2A</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	19272367, 19293724, 17351341
<i>CDKN2B</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (p15, inhibits CDK4)	19293724, 19272367
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein, plasma	25474428, 25463120, 25120972, 24533069
<i>CFH</i>	complement factor H	17697822
<i>CHGA</i>	chromogranin A (parathyroid secretory protein 1)	12543286
<i>CLEC16A</i>	C-type lectin domain family 16, member A	20036365
<i>CNR2</i>	cannabinoid receptor 2 (macrophage)	18636169
<i>CPB2</i>	carboxypeptidase B2 (plasma)	18683146
<i>CRP</i>	C-reactive protein, pentraxin-related	25682033
<i>CST3</i>	cystatin C	19597298
<i>CXCR1</i>	chemokine (C-X-C motif) receptor 1	19929462
<i>CXCR2</i>	chemokine (C-X-C motif) receptor 2	19929462, 14568904
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	24762860, 18850169, 15466009
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	25001880, 24762860, 24080325
<i>CYP2C8</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8	25560582, 21047199
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	25560582
<i>CYP2J2</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2	25560582, 20597138, 19105833
<i>CYP4A11</i>	cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 11	22804341, 16957555
<i>CYP4F2</i>	cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 2	21127708, 19957603, 19097922
<i>DDAH2</i>	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2	25236572

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>DKK1</i>	dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1	19720407
<i>DNASE1</i>	deoxyribonuclease I	16877481
<i>DOT1L</i>	DOT1-like histone H3K79 methyltransferase	24916648
<i>DPP4</i>	dipeptidyl-peptidase 4	23122333
<i>DRD1</i>	dopamine receptor D1	22277051
<i>EDN1</i>	endothelin 1	19672034
<i>ENPP1</i>	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	24242286, 16186408
<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1	22061094, 20599431
<i>F2R</i>	coagulation factor II (thrombin) receptor	19404549
<i>FAIM2</i>	Fas apoptotic inhibitory molecule 2	24393375
<i>FGA</i>	fibrinogen alpha chain	19143925
<i>FGB</i>	fibrinogen beta chain	18982866
<i>FGF2</i>	fibroblast growth factor 2 (basic)	17872976, 14656920
<i>FTO</i>	fat mass and obesity associated	20031593
<i>GATA2</i>	GATA binding protein 2	21788589
<i>GCLC</i>	glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit	12598062
<i>GDF15</i>	growth differentiation factor 15	24903195, 21312063
<i>GHRL</i>	ghrelin/obestatin prepropeptide	24433403
<i>GJA4</i>	gap junction protein, alpha 4, 37kDa	14652665
<i>GNB3</i>	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3	22408428, 16139102
<i>GOSR2</i>	golgi SNAP receptor complex member 2	23675987
<i>GP6</i>	glycoprotein VI (platelet)	20227257
<i>GSN</i>	gelsolin	19246681
<i>GSTCD</i>	glutathione S-transferase, C-terminal domain containing	24915237
<i>GSTM1</i>	glutathione S-transferase mu 1	23275234
<i>GSTP1</i>	glutathione S-transferase pi 1	24915237, 24435850, 21389716, 10744635
<i>HFE</i>	hemochromatosis	12850485, 12746412
<i>HGF</i>	hepatocyte growth factor (hepapoietin A; scatter factor)	24502539, 24049022
<i>HMOX1</i>	heme oxygenase (decycling) 1	25571633, 21497776
<i>HNRNPUL</i>	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like 1	16690874
<i>HSPA12B</i>	heat shock 70kD protein 12B	23729663
<i>ICAM1</i>	intercellular adhesion molecule 1	23493781
<i>IGF1</i>	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	18703768, 21039458
<i>IGFBP1</i>	insulin-like growth factor binding protein 1	21375933
<i>IL12B</i>	interleukin 12B	17901940
<i>IL18</i>	interleukin 18	24804827, 22015107
<i>IL1RN</i>	interleukin 1 receptor antagonist	15869054, 17847930, 18703194, 11816697
<i>IL23R</i>	interleukin 23 receptor	17901940
<i>IL6R</i>	interleukin 6 receptor	23582716
<i>ILF3</i>	interleukin enhancer binding factor 3, 90kDa	21468600, 21347509
<i>INSIG2</i>	insulin induced gene 2	19197259

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>ITGB3</i>	integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61)	15575508
<i>ITIH3</i>	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3	17211523
<i>KCNJ11</i>	potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11	14871556
<i>KCNMA1</i>	potassium channel, calcium activated large conductance subfamily M alpha, member 1	18854754
<i>KDR</i>	kinase insert domain receptor	24408994
<i>KIAA0391</i>	KIAA0391	19624571
<i>LAMA3</i>	laminin, alpha 3	20036365
<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor	25533799, 25487149
<i>LIPC</i>	lipase, hepatic	21252145
<i>LIPG</i>	lipase, endothelial	17526978
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase	24407533, 21499891, 21252145
<i>LRP1</i>	low density lipoprotein receptor-related protein 1	21671167
<i>LRP8</i>	low density lipoprotein receptor-related protein 8, apolipoprotein e receptor	24867879, 17847002
<i>LTA</i>	lymphotoxin alpha	24642747
<i>MBL2</i>	mannose-binding lectin (protein C) 2, soluble	22848725, 17846289
<i>MEF2A</i>	myocyte enhancer factor 2A	20031581, 18086930, 16195615, 15958500
<i>MIAT</i>	myocardial infarction associated transcript (non-protein coding)	17066261
<i>MIF</i>	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	19167373
<i>MMP1</i>	matrix metalloproteinase 1	20654099, 20616708, 19620856
<i>MMP3</i>	matrix metalloproteinase 3	21900582, 18342317, 15467919
<i>MPO</i>	myeloperoxidase	20846733
<i>MRPS6</i>	mitochondrial ribosomal protein S6	25697262
<i>MTAP</i>	methylthioadenosine phosphorylase	19272367
<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	24418373, 24242286, 22885090
<i>NAMPT</i>	nicotinamide phosphoribosyltransferase	22251423
<i>NFKB1</i>	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	20304615
<i>NFKBIL1</i>	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor-like 1	17517687, 17485095
<i>NOS3</i>	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	24498040
<i>NOX5</i>	NADPH oxidase, EF-hand calcium binding domain 5	22503554
<i>OLR1</i>	oxidized low density lipoprotein (lectin-like) receptor 1	17321727
<i>P2RY2</i>	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2	19797825, 16543499
<i>PCSK2</i>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 2	20036365
<i>PCSK9</i>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	25180781, 20699424
<i>PDE4D</i>	phosphodiesterase 4D, cAMP-specific	16635437
<i>PLA2G4A</i>	phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent)	22378731
<i>PLAUR</i>	plasminogen activator, urokinase receptor	20518747
<i>PLCL2</i>	phospholipase C-like 2	24916648
<i>PON1</i>	paraoxonase 1	25155309, 24426219
<i>PPARG</i>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	22653647, 20307515
<i>PPIA</i>	peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)	18321308

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>PRF1</i>	perforin 1 (pore forming protein)	21661365
<i>PROCR</i>	protein C receptor, endothelial	18757851
<i>PSMA6</i>	proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type, 6	22882272, 19272601
<i>PTX3</i>	pentraxin 3, long	23285251
<i>S100A1</i>	S100 calcium binding protein A1	16168714
<i>S100A6</i>	S100 calcium binding protein A6	23844739
<i>S100B</i>	S100 calcium binding protein B	23000886, 21663912
<i>SCAP</i>	SREBF chaperone	17383658
<i>SELE</i>	selectin E	24639176, 24458828
<i>SELP</i>	selectin P (granule membrane protein 140kDa, antigen CD62)	24639176, 24504449
<i>SEMA3F</i>	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3F	20036365
<i>SERPINE1</i>	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	24566095, 23976861, 23866515, 23283030
<i>SF3A2</i>	splicing factor 3a, subunit 2, 66kDa	24916648
<i>SH2B1</i>	SH2B adaptor protein 1	21907990
<i>SHBG</i>	sex hormone-binding globulin	24327369
<i>SHH</i>	sonic hedgehog	23915524
<i>SIRT1</i>	sirtuin 1	25706717
<i>SLC5A3</i>	solute carrier family 5 (sodium/myo-inositol cotransporter), member 3	25697262
<i>SLC6A18</i>	solute carrier family 6 (neutral amino acid transporter), member 18	21420947
<i>SMTN</i>	smoothelin	22963604
<i>SOD1</i>	superoxide dismutase 1, soluble	22006090
<i>SOD3</i>	superoxide dismutase 3, extracellular	19526392
<i>SP1</i>	Sp1 transcription factor	23633075
<i>ST2</i>	suppression of tumorigenicity 2	25673187
<i>STAT3</i>	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	24779911
<i>TFAM</i>	transcription factor A, mitochondrial	20863902, 16043643
<i>TGFB1</i>	transforming growth factor, beta 1	22872813, 22513132, 22136666
<i>TGFBR1</i>	transforming growth factor, beta receptor 1	22136666
<i>THBS1</i>	thrombospondin 1	25393858
<i>TIMP1</i>	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	22449760
<i>TLR4</i>	toll-like receptor 4	25316132, 23121518
<i>TM6SF2</i>	transmembrane 6 superfamily member 2	24633158
<i>TNF</i>	tumor necrosis factor	25116971
<i>TNFSF4</i>	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	21445270
<i>TNNC1</i>	troponin C type 1 (slow)	18805052
<i>TNNI3</i>	troponin I type 3 (cardiac)	18805052
<i>UCP2</i>	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	19527523
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	22935421
<i>VAMP8</i>	vesicle-associated membrane protein 8	16690874
<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A	21362767

Приведенный выше неполный перечень проявляющихся при инфаркте миокарда генов, продукты которых участвуют в двух и более процессах, свидетельствует о сложности в интерпретации роли генов в развитии разных заболеваний. Очевидно, что для точной диагностики заболеваний необходимо использование наборов (ассоциаций) нескольких генов.

Особенностью базы данных по генам, участвующим в развитии инфаркта миокарда является отсутствие в ней генов транскрипционных факторов семейства ZNF. В геноме человека число этих генов составляет несколько сотен. В развитии некоторых онкологических заболеваний участвуют десятки этих генов. Следовательно, эту особенность можно использовать при молекулярной диагностике инфаркта миокарда.

Дополнительными молекулярными факторами участвующими в развитии многих заболеваний являются microRNA. Эти низкомолекулярные RNA селективно регулируют экспрессию практически всех генов человека и могут выз-

вать как заболевание, так и использоваться в терапии этих заболеваний [10-13].

Анализ информации по изучению участия генов в развитии ССЗ показывает, что число публикаций по этой проблеме в последние годы быстро увеличивается. В этих публикациях подтверждено участие многих ранее установленных генов в развитии различных типов сердечно-сосудистых заболеваний и выявлены новые гены. Это свидетельствует о перспективности выбранного нами направления и возможности на большой фактической базе получить более достоверные результаты об участии генов в развитии различных типов сердечно-сосудистых заболеваний.

Составленная база данных по генам, участвующим в развитии инфаркта миокарда, безусловно будет увеличиваться за счет активного изучения роли генов в развитии ИМ. Однако составленная нами база данных по генам, участвующим в развитии инфаркта миокарда, уже используется для разработки методов диагностики различных типов сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- 1 American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. – Dallas: National Center, 2002. – 43 P.
- 2 El-Aziz A.T.A., Rezk N.A. Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients // Cell Biochemistry & Biophysics. – 2015. – V. 71, N. 1. – P. 227-234.
- 3 Shevchenko A.V., Kononov V.I., Prokof'ev V.F., Pokushalov E.A. Analysis of genotype 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 history of acute myocardial infarction // Terapevticheskii Arkhiv. – 2014. – V. 86, N. 4. – P. 19-24.
- 4 Xu X., Wang L.H., Liu H.B., et al. Association of chemokines and their receptors genes polymorphisms with risk of myocardial infarction // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2013. – V. 30, N. 5. – P. 601-607.
- 5 Helseth R., Seljeflot I., Opstad T., et al. Genes expressed in coronary thrombi are associated with ischemic time in patients with acute myocardial infarction // Thromb Research. – 2015. – V. 135, N. 2. – P. 329-333.
- 6 Kovacs V., Gasz B., Balatonyi B., et al. Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study // Molecular & Cell Biochemistry. – 2014. – V. 389, N. 1-2. – P. 79-84.
- 7 Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age // Biochemical Genetics. – 2013. – V. 51, N. 3-4. – P. 230-242.
- 8 Wang Y., Wang L., Liu X., Zhang Y., et al. Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population // Public Library of Science One. – 2014. – V. 9, N. 1. – P. 863.
- 9 Zhang T., Zhao L.L., Zhang Z.R., Fu P.D., Su Z.D., Qi L.C., Li X.Q., Dong Y.M. Interaction network analysis revealed biomarkers in myocardial infarction // Molecular Biology Report. – 2014. – V. 41, N. 8. – P. 4997-5003.
- 10 Liu Q., Du G.Q., Zhu Z.T. Identification of apoptosis-related microRNAs and their target genes in myocardial infarction post-transplantation with skeletal myoblasts // Journal of Translational Medicine. – 2015. – V. 19. – P. 13-27.
- 11 Wang N., Zhou Z., Liao X., Zhang T. Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure // IUBMB Life. – 2009. – V. 61, N. 6. – P. 566-571.
- 12 Ye Y., Perez-Polo J.R., Qian J., Birnbaum Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury // Physiological Genomics. – 2011. – V. 43, N. 10. – P. 534-542.
- 13 Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases // Federation of European Biochemical Societies Journal. – 2011. – V. 278, N. 10. – P. 1619-1633.