

## КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.133.22>**РОЛЬ RS1333049 ХРОМОСОМНОЙ ОБЛАСТИ 9P21.3 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Обзор

**Брусенцов Д.А.<sup>1,\*</sup>, Шестерня П.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-7618-4884;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8652-1410;<sup>1,2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (dr.d\_89[at]mail.ru)

**Аннотация**

Роль наследственной отягощенности в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнений. При этом механизмы реализации данного фактора риска до сих пор полностью неизвестны. Множество исследований генов-кандидатов, кодирующих образование пептидов, вовлеченных в процесс воспаления, участвующих в регуляции системы коагуляции и в развитии атеросклероза не принесли существенного результата. Главной проблемой подобных исследований, существенно их лимитирующей, был крайне низкий уровень репликации полученных результатов. Исследование полного генома человека дало новые возможности в изучении этого вопроса. В результате на коротком плече 9 хромосомы был обнаружен локус, ассоциированный с повышением риска развития ИБС. Одним из значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) данной области является *rs1333049*. В нашем обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день результаты научного поиска.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, генетика, хромосомная область 9p21.3.

**THE ROLE OF RS1333049 OF THE CHROMOSOME REGION 9P21.3 IN THE DEVELOPMENT OF ISCHAEMIC HEART DISEASE: CHALLENGES AND PROSPECTS**

Review article

**Brusentsov D.A.<sup>1,\*</sup>, Shesternya P.A.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-7618-4884;<sup>2</sup>ORCID : 0000-0001-8652-1410;<sup>1,2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

\* Corresponding author (dr.d\_89[at]mail.ru)

**Abstract**

The role of hereditary burden in coronary heart disease (CHD) is beyond doubt. However, the mechanisms of this risk factor are still completely unknown. Multiple studies of candidate genes encoding the formation of peptides involved in inflammation, coagulation, and atherosclerosis have not produced significant results. The main problem of such studies, essentially limiting them, was the extremely low level of replication of the obtained results. The full human genome research gave new possibilities in studying this question. As a result, a locus associated with an increased risk of CHD was found on the short arm of chromosome 9. One of the significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) in this region is *rs1333049*. Our review presents the results of the scientific search available to date.

**Keywords:** cardiovascular disease, coronary heart disease, coronary atherosclerosis, genetics, chromosomal region 9p21.3.

**Введение**

Перед отечественной медициной на современном этапе стоит немало глобальных медико-социальных проблем. Одной из наиболее трудных для решения является снижение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В результате комплексного подхода и огромных усилий, предпринимаемых на общегосударственном уровне, в нашей стране отмечается стабильное снижение удельного веса ССЗ в структуре общей смертности населения в течение последнего десятилетия – с 56,8% (806,4 тыс. из 1420,0 тыс. случаев) в 2010 году до 30,0% (640,8 тыс. из 2138,6 тыс. случаев) в 2020 году [1]. При этом первую строчку среди всех ССЗ стабильно удерживает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данная нозология по-прежнему обуславливает значительные социально-экономические потери для государства [2], [3].

Секрет положительной динамики в основном кроется в грамотной организации сети региональных сосудистых центров, активном применении стратегии ранней реваскуляризации, агрессивном подходе к антитромботической терапии, а также комплексных мерах по реабилитации больных ИБС [4]. Стоит, однако, отметить, что данная позитивная тенденция не в полной мере отражает ситуацию со смертностью от ИБС у молодых трудоспособных граждан [5].

В современных клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) заявлен важнейший постулат о значимой роли комплекса мер первичной профилактики ИБС, как одной из основных задач отечественной кардиологии [6]. Комплекс этот основывается на концепции о факторах риска (ФР) ИБС. При несомненном значении

наследственности в увеличении риска развития ИБС, как генетически гетерогенного заболевания с мультифакториальным типом наследования, активный научный поиск генетических детерминант и их возможного практического использования непрерывно продолжается [7].

### Основная часть

Толчком в развитии технологии генотипирования стала возможность проведения полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association study – GWAS) [8]. Результаты первых самостоятельных исследований GWAS датированы 2007 годом. По данным трех исследований был идентифицирован участок на коротком плече 9 хромосомы, ассоциированный с повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) [9], [10], [11]. В крупном исследовании, проведенном в США и имевшим своей целью динамический мониторинг за распространенностью ССЗ в общей популяции, а также оценку их ассоциации с различными ФР, данная информация подтвердилась [12]. В дальнейшем предикторная роль локуса 9p21.3 в развитии ИБС/ИМ была наглядно продемонстрирована различными исследователями по всему миру [13], [14], [15], [16].

В 2013 году в ходе проведения крупномасштабного мета-анализа, который объединил данные 12 независимых научных исследований, посвященных изучению ассоциации хромосомной области 9p21.3 с риском развития ИБС у народов Азии, было сформулировано заключение о наличии стойкой ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) локуса 9p21.3 с развитием ИБС в данном регионе [18]. Мета-анализ включал три ОНП – *rs1333049*, *rs2383206* и *rs10757278*. В результате итоговое отношение шансов (ОШ) развития ИБС для *rs1333049* было равно 1,29 [95% ДИ 1,23-1,36], для *rs2383206* – 1,24 [95% ДИ 1,18-1,31], для *rs10757278* – 1,34 [95% ДИ 1,21-1,50] соответственно.

Однако, несмотря на явную связь хромосомной области 9p21.3, являющейся малым участком генома (размером ~ 58kb), расположенным на коротком плече 9 хромосомы, с повышенным риском ИБС/ИМ, механизм реализации его патологического эффекта по-прежнему оставался неясным. Причина тому – отсутствие в его составе генов, кодирующих синтез известных на данный момент белков.

Ближе всего к данному участку располагаются гены ингибиторов циклин-зависимых киназ 2А и 2В типов (*CDKN2A* и *CDKN2B*) и ген метилтиоаденозин фосфорилазы (*MTAP*), расстояние между которыми составляет около 100kb. Снижение экспрессии вышеперечисленных генов-онкосупрессоров напрямую ассоциировано с повышением риска развития онкологического процесса различной локализации. Однако данных за их связь с риском развития ИБС не отмечалось [19].

Также установлено, что локус 9p21.3 содержит в своем составе некодирующую регуляторную рибонуклеиновую кислоту (*нк-РНК* или англ. *ANRIL*). Установлено, что в тканях, пораженных атеросклерозом, отмечается повышенная экспрессия *нк-РНК*, а также отмечена роль данного участка генома в ускорении темпов прогрессирования атеросклероза сонных артерий [20]. Помимо вышеперечисленного, установлена ассоциация локуса 9p21.3 с развитием ишемического инсульта, с некоторыми формами рака, с сахарным диабетом (СД) второго типа [21], [22], [23], [24].

В ходе изучения ассоциации локуса 9p21.3 с развитием ИБС и ИМ обращает на себя внимание обилие противоречивых данных, что лишний раз подчеркивает – механизм реализации патологического эффекта данного локуса остается неясным. К примеру, относительно развития ИМ имеет место предположение о том, что экспрессия локуса 9p21.3 представляет собой сверхрегулирование генов-модуляторов пролиферации клеток, тем самым приводя к нарушению целостности атеросклеротической бляшки и развитию ее нестабильности [25]. Что касается развития ИБС, то основными вероятными факторами патологического процесса являются дисфункция эндотелиальных клеток коронарных сосудов и индукция макрофагов. В частности, вопрос реализации патологического эффекта *ANRIL*, как представителя целого ряда длинных *нк-РНК*, в патогенезе ИБС был ключевым в недавно опубликованном обзоре [26]. Приоритетным является мнение о влиянии локуса 9p21.3 на развитие ИБС посредством активации воспаления, к примеру, через увеличение уровня провоспалительного цитокина IFN $\alpha$ 21 (интерферон альфа 21) в крови [27].

Одним из установленных ОНП данного локуса, показавшим устойчивую ассоциацию с развитием атеросклероза в различных популяциях по всему миру, является *rs1333049*. В крупном полиэтническом исследовании атеросклероза MESA (2016 год) были обобщены данные по 66 ОНП (включая *rs1333049* локуса 9p21.3) в различных популяциях. В результате полученные авторами данные свидетельствуют об устойчивой ассоциации *rs1333049* локуса 9p21.3 с коронарным атеросклерозом в европейской и испаноязычной популяциях, в то же время не находя подтверждения в афроамериканской и китайской популяциях [28]. Также имеются данные о прямой связи гомозиготного генотипа риска СС ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 с повышенным уровнем С-реактивного белка у пациентов с ИБС и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [29], развитием осложнений (включая повторные коронарные события и развитие хронической сердечной недостаточности) после перенесенного ИМ [30], [31] и с возникновением внезапной сердечной смерти [32].

Исследования последних лет, проведенные по всему миру, сходятся во мнении о предикторной роли *rs1333049* локуса 9p21.3 в развитии ИБС: будь то увеличение риска при носительстве аллеля С [33], [34] или, наоборот, протективный эффект при носительстве аллеля G [35]. В ограниченном количестве исследований авторами не была подтверждена ассоциация ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 с риском развития ИБС [36], что свидетельствует о необходимости проведения подобного рода исследований в различных популяциях с применением крупных выборок и обобщением полученных данных.

В данной связи особый научный интерес приобретают исследования, предпринимающие попытку свести воедино результаты огромного количества научных работ, проведенных на различных этнических группах. Например, при тщательном поиске и сопоставлении результатов исследований, имеющихся в крупных базах данных OVID, PubMed и Cochrane, касающихся ОНП, связанных с *ANRIL*, и ассоциированных со случаями ИБС и аневризмы аорты (АА) было выявлено, что ОНП *rs1333040*, *rs1333049* и *rs2383207* отдельно значимо связаны с ИБС, а ОНП *rs564398*, *rs10757278* и *rs1333049* с АА. При этом *rs1333049* в значительной степени был связан и с ИБС, и с АА. Авторами обзора не исключается возможность применения данного маркера в будущем для скрининга здоровых пациентов и

стратификации риска у пациентов с обоими заболеваниями сразу. В то же время, роль в коллаборации обеих патологий пока неясна, что требует дальнейших исследований [37].

В двух крупнейших на сегодняшний день мета-анализах, проведенных с интервалом в один год в рамках изучения результатов, полученных исследователями популяции стран Азии, и объединяющих данные 15 и 19 научных работ соответственно, выявлена стойкая ассоциация ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 с повышенным риском развития ИБС у жителей Восточноазиатского региона [38], [39]. Стоит отметить, что с течением времени, в ходе изучения данных исследований, проведенных на территории Азии отмечена схожая ассоциация ОНП *rs1333049* с ИБС и у жителей Западной Азии [40].

В отличие от ИБС, данные по ассоциации ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 с ИМ носят довольно противоречивый характер. Так, некоторые исследователи отмечали значимую связь *rs1333049* с развитием ИМ [41], другие находили ее довольно слабой [42] или и вовсе отсутствующей [43]. Подобная картина наблюдается и в отечественных работах, где в одних исследованиях была установлена весомая роль ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 в риске развития ИМ и ассоциация с возможным рецидивом острого коронарного синдрома (ОКС) у данной группы пациентов в дальнейшем [44], [45], в то время как в других исследованиях данный полиморфизм не продемонстрировал независимой предикторной роли и был исключен из итоговой модели риска [46].

Изучение влияния *rs1333049* на формирование остаточного риска (т.е. риска повторных событий) у пациентов с ИБС является одним из направлений научного поиска в современных исследованиях. Данному вопросу был посвящен недавно проведенный мета-анализ, включивший данные двух консорциумов GENIUS-CHD и CARDIOGRAMplusC4D: ассоциация *rs1333049* локуса 9p21.3 с последующими событиями во время наблюдения у 103 357 европейцев с изначально установленным диагнозом ИБС в консорциуме GENIUS-CHD (The GENetIcs of sUbsequent Coronary Heart Disease) – 73,1% мужчин, средний возраст 62,9 лет, смерть от ИБС/инфаркт миокарда имела место у 13 040 из 93 115 участников, по которым имелись данные об исходах; результаты сравнивали с риском случай/контроль, полученным от консорциума CARDIOGRAMplusC4D (Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis (CARDIOGRAM) plus The Coronary Artery Disease (C4D) Genetics), включающем 47 222 случая ИБС и 122 264 пациентов группы контроля без ИБС. Мета-анализ не выявил значимой связи между хромосомной областью 9p21.3 и первичным исходом в виде смерти от ИБС/ИМ у лиц с ранее установленным диагнозом ИБС (отношение шансов GENIUS-CHD 1,02 [95% ДИ 0,99-1,05]). Данные резко контрастировали с устойчивой связью в CARDIOGRAMplusC4D, отношение шансов 1,20 [95% ДИ 1,18-1,22];  $p$  для взаимодействия  $<0,001$  по сравнению с оценкой GENIUS-CHD. Однако была обнаружена умеренная положительная связь с последующей реваскуляризацией (отношение шансов 1,07 [95% ДИ 1,04-1,09]), что может подтверждать постулируемый механизм хромосомной области 9p21.3, способствующий развитию атеромы [47].

Одним из последних на данный момент является исследование, проведенное в Словении и включавшее в общей сложности 1071 человека с СД 2 типа. Целью, поставленной в ходе научной работы, была оценка возможной предикторной роли *rs1333049* в развитии ИМ у данной группы пациентов. Особую значимость данному исследованию придает тот факт, что СД 2 типа является довольно распространенной патологией, которой страдают около 463 миллионов человек во всем мире [48]. Установлено, что атеросклероз у лиц с СД 2 типа имеет ускоренный темп развития [49], что приводит к большей распространенности ИБС и, как следствие, повышению частоты ИМ. Однако, точный механизм реализации патологического эффекта локуса 9 хромосомы в развитии СД 2 типа пока до конца неизвестен. Считается, что это сочетанное воздействие на биологические и метаболические процессы островков поджелудочной железы (островки Лангерганса). Результаты оказались вполне однозначными – аллель С ОНП *rs1333049* чаще встречался у лиц с ИМ ( $p = 0,05$ ), при этом гомозиготный генотип СС был ассоциирован с 1,5 кратным риском развития ИМ у пациентов с СД 2 типа ( $p = 0,04$ ) [50]. По результатам исследования сделано предположение, что *rs1333049* потенциально может быть использован в качестве генетического маркера для выделения подгруппы пациентов с СД 2 типа, требующей более тщательного кардиологического обследования. При этом авторы уточняют, что вывод ограничивается словенским населением и требует дальнейшего подтверждения в последующих мировых исследованиях.

### Заключение

Отсутствие единообразия результатов исследований по изучению связи ОНП *rs1333049* локуса 9p21.3 с развитием ИМ, несмотря на подавляющее большинство данных в пользу его предикторной роли в повышении риска ИБС, по-видимому, объясняется различными процессами, лежащими в основе данных патологий. Если ИБС в основе своей практически всегда имеет атеросклероз коронарных артерий, то патологическим субстратом для ИМ также зачастую является тромбоз, воспаление, коронароангиоспазм и т.д. На данный момент времени имеющиеся сведения по большей части свидетельствуют в пользу роли локуса 9p21.3 как промотора атеросклероза при развитии ИБС, нежели его ассоциации с тромбообразованием. Основная проблема клинического использования данного участка генома заключается в высокой встречаемости аллелей риска в общей популяции. Ввиду чего активно ведутся поиски новых локусов, ассоциированных с риском развития ИБС/ИМ.

Также, несомненно, что реализация наследственной отягощенности, как ФР развития ИБС, во многом обусловлена воздействием окружающей среды. Развитие заболевания является результатом целого комплекса факторов, действующих на организм индивидуума. Ввиду чего при проведении подобного рода исследований стоит применять специальные алгоритмы, учитывающие взаимодействия с традиционными ФР, такими как, например, образ жизни пациента. В противном случае невозможно провести адекватную оценку генетического риска, присущего конкретному человеку. Поэтому нельзя напрямую экстраполировать данные генетической закономерности патогенеза заболевания, установленной при изучении популяций, относящихся к другим географическим регионам и проживающих в существенно отличающихся условиях. Учитывая все вышеизложенное, особо важной при проведении генетических исследований в российской популяции становится проверка актуальности генетических маркеров развития патологии,

выделенных в ходе полногеномного анализа в других странах. Не стоит также забывать и про традиционные ФР ИБС, такие как дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и курение. Для получения полной картины эти данные, непременно, должны быть объединены с генетическими маркерами, ассоциированными с повышенным риском развития ИБС. Очевидно, что подобное разнообразие новой информации открывает множество возможностей для научного поиска.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. 2021 / Федеральная служба государственной статистики; редакционная коллегия П.В. Малков (председатель) и др. — М., 2021. — 692 с.
2. Оганов Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 4. — С. 4-9.
3. Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2018. — № 14(2). — С. 156-166.
4. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира / С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. — 2013. — № 5. — С. 9-19.
5. Самородская И.В. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах / И.В. Самородская, М.А. Старинская, В.Ю. Семёнов и др. // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 6(134). — С. 7-14.
6. Бойцов С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др. // Российский кардиологический журнал. — 2018 — № 6. — С. 7-122.
7. Шляхто Е.В. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е.В. Шляхто, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович и др. // Российский кардиологический журнал. — 2018. — № 7. — С. 60-66.
8. Schunkert H. Genome-Wide Association Study of 14,000 Cases of Seven Common Diseases and 3,000 Shared Controls / H. Schunkert, I.R. König, S. Kathiresan et al. // Nature. — 2007. — № 447. — P. 661-678.
9. McPherson R. A Common Allele on Chromosome 9 Associated with Coronary Heart Disease / R. McPherson, A. Pertsemlidis, N. Kavaslar et al. // Science. — 2007. — № 316. — P. 1488-1491.
10. Helgadottir A. A Common Variant on Chromosome 9p21 Affects the Risk of Myocardial Infarction / A. Helgadottir, G. Thorleifsson, A. Manolescu et al. // Science. — 2007. — № 316. — P. 1491-1493.
11. Samani N.J. Genome-Wide Association Analysis of Coronary Artery Disease / N.J. Samani, J. Erdmann, A.S. Hall et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — № 357. — P. 443-453.
12. Larson M.G. Framingham Heart Study 100K Project: Genome-Wide Associations for Cardiovascular Disease Outcomes / M.G. Larson, L.D. Atwood, E.J. Benjamin et al. // BMC Med. Genet. — 2007. — № 8(1). — P. 5.
13. Maitra A. A Common Variant in Chromosome 9p21 Associated with Coronary Artery Disease in Asian Indians / A. Maitra, D. Dash, S. John et al. // J. Genet. — 2010. — № 88. — P. 113-118.
14. Beckie T.M. The Association between Variants on Chromosome 9p21 and Inflammatory Biomarkers in Ethnically Diverse Women with Coronary Heart Disease: a pilot study / T.M. Beckie, J.W. Beckstead, M.W. Groer // Biol. Res. Nurs. — 2011. — № 13. — P. 306-319.
15. Peng W.H. Chromosome 9p21.3 Polymorphism is Associated with Myocardial Infarction but not with Clinical Outcome in Han Chinese / W.H. Peng, L. Lu, Q. Zhang et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2009. — № 47(8). — P. 917-922.
16. Takeuchi F. Genome-Wide Association Study of Coronary Artery Disease in the Japanese / F. Takeuchi, M. Yokota, K. Yamamoto et al. // Eur. J. Hum. Genet. — 2012. — № 20(3). — P. 333-340.
17. Koch W. Variations of Specific Non-Candidate Genes and Risk of Myocardial Infarction: a replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schomig et al. // Int. J. Cardiol. — 2011. — № 147(1). — P. 38-41.
18. Guo J. Association between 9p21.3 Genomic Markers and Coronary Artery Disease in East Asians: a meta-analysis involving 9813 cases and 10710 controls / J. Guo, W. Li, Z. Wu et al. // Mol. Biol. Rep. — 2013. — № 40(1). — P. 337-343.
19. Linsel-Nitschke P. Chromosome 9p21 and Coronary Risk — the Mystery Continues / P. Linsel-Nitschke, H. Schunkert // Atherosclerosis — 2011. — № 214(2). — P. 257-258.
20. Broadbent H.M. Susceptibility to Coronary Artery Disease and Diabetes is Encoded by Distinct, Tightly Linked SNPs in the ANRIL Locus on Chromosome 9p / H.M. Broadbent, J.F. Peden, S. Lorkowski et al. // Hum. Mol. Genet. — 2008. — № 17. — P. 806-814.
21. Li R. Common Genetic Variants on Chromosome 9p21 Confers Risk of Ischemic Stroke: A Large-Scale Genetic Association Study / R. Li, X. Zhang, W. Yin et al. // Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France). — 2021. — № 67(2). — P. 132-137.

22. Bishop D.T. Genome-Wide Association Study Identifies Loci Associated with Melanoma Risk / D.T. Bishop, F. Dumenais, M.M. Iles et al. // *Nat. Genet.* — 2009. — № 41. — P. 920-925.
23. Орлов П.С. Ассоциативный анализ некоторых однонуклеотидных полиморфных маркеров сахарного диабета второго типа с инфарктом миокарда / П.С. Орлов, И.В. Куликов, С.Н. Устинов и др. // *Бюл. СО РАМН.* — 2011. — № 5. — С. 19-24.
24. Wrensch M. Variants in the CDKN2B and RTEL1 Regions are Associated with High-Grade Glioma Susceptibility / M. Wrensch, R.B. Jenkins, J.S. Chang et al. // *Nat. Genet.* — 2009. — № 41. — P. 905-908.
25. Buyschaert I. A Variant at Chromosome 9p21 is Associated with Recurrent Myocardial Infarction and Cardiac Death after Acute Coronary Syndrome: the GRACE Genetics Study / I. Buyschaert, K.F. Carruthers, D.R. Dunbar et al. // *Eur. Heart J.* — 2010. — № 31. — P. 1132-1141.
26. Ghafouri-Fard S. The Emerging Role of Long Non-coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease / S. Ghafouri-Fard, M. Gholipour, M. Taheri // *Front Cardiovasc Med.* — 2021. — № 8.
27. Kalpana B. 9p21.3 Coronary Artery Disease Risk Locus and Interferon Alpha 21: Association Study in an Asian Indian Population / B. Kalpana, D.K. Murthy, N. Balakrishna // *Indian Heart J.* — 2019. — № 71(6). — P. 476-480.
28. Vargas J.D. Common Genetic Variants and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.D. Vargas, A. Manichaikul, X.Q. Wang et al. // *Atherosclerosis.* — 2016. — № 245. — P. 230-236.
29. Reichert S. ANRIL Polymorphisms (rs1333049 and rs3217992) in Relation to Plasma CRP Levels among In-Patients with CHD / S. Reichert, L. Seitter, H. Schaller et al. // *Cytokine.* — 2020. — № 127.
30. Osmak G.J. Impact of 9p21.3 Region and Atherosclerosis-Related Genes' Variants on Long-Term Recurrent Hard Cardiac Events after a Myocardial Infarction / G.J. Osmak, B.V. Titov, N.A. Matveeva et al. // *Gene.* — 2018 — № 647. — P. 283-288.
31. Liu R. Susceptible Gene Polymorphism in Patients with Three-Vessel Coronary Artery Disease / R. Liu, L. Song, L. Jiang et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2020. — № 20(1) — P. 172.
32. Ivanova A. Association of the Genetic Markers for Myocardial Infarction with Sudden Cardiac Death / A. Ivanova, V. Maksimov, P. Orlov et al. // *Indian Heart Journal.* — 2016 — P. 69.
33. Huang K. Effects of CDKN2B-AS1 Polymorphisms on the Susceptibility to Coronary Heart Disease / K. Huang, J. Zhong, Q. Li et al. // *Mol Genet Genomic Med.* — 2019 — № 7(11).
34. Kashyap S. The Association of Polymorphic Variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with Coronary Artery Disease, its Severity and Presentation in North Indian Population / S. Kashyap, S. Kumar, V. Agarwal et al. // *Gene.* — 2018 — № 648. — P. 89-96.
35. Pignataro P. Association Study Between Coronary Artery Disease and rs1333049 Polymorphism at 9p21.3 Locus in Italian Population / P. Pignataro, L. Pezone, G.D. Gioia et al. // *Journal of Cardiovascular Translational Research.* — 2017 — № 10. — P. 455-458.
36. Suleiman A.A. Association Study of Two Single Nucleotide Polymorphisms rs10757278 and rs1333049 with Atherosclerosis, a Case-Control Study from Iraq / A.A. Suleiman, H. Muhsin, R.A. Abdulkareem et al. // *Mol Biol Res Commun.* — 2019 — № 8(3) — P. 99-102.
37. Ng W.C. The Association of ANRIL With Coronary Artery Disease And Aortic Aneurysms, How Far Does The Gene Desert Go? / W.C. Ng, J. Chan, T.N. Tarkas et al. // *Ann Vasc Surg.* — 2022. — № 80 — P. 345-357.
38. Xie Y. Effects of ANRIL Polymorphisms on the Likelihood of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / Y. Xie, D. Zhao, P. Dong et al. // *Journal of Cellular Biochemistry.* — 2018. — № 120(4). — P. 6113-6119.
39. Hu L. The Roles of ANRIL Polymorphisms in Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / L. Hu, G. Su, X. Wang // *Bioscience Reports.* — 2019.
40. Yuan W. New Findings in the Roles of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors 2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 G/C and rs4977574 A/G Variants on the Risk to Coronary Heart Disease / W. Yuan, W. Zhang, W. Zhang et al. // *Bioengineered.* — 2020. — № 11(1). — P. 1084-1098.
41. Leu H.B. The Mediterranean Diet Reduces the Genetic Risk of Chromosome 9p21 for Myocardial Infarction in an Asian Population Community Cohort / H.B. Leu, C.M. Chung, J.W. Chen et al. // *Sci Rep.* — 2019 — № 9(1).
42. Dehghan A. Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium / A. Dehghan, J.C. Bis, C.C. White et al. // *PLoS One.* — 2016 — № 11(3).
43. Fan M. Two Chromosome 9p21 Haplotype Blocks Distinguish between Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction Risk / M. Fan, S. Dandona, R. McPherson et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2013. — № 6. — P. 372-380.
44. Шестерня П.А. Использование генетических маркеров ишемической болезни сердца в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива? / П.А. Шестерня, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина и др. // *Российский кардиологический журнал.* — 2014 — № 10(114). — С. 7-12.
45. Goncharova I.A. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction / I.A. Goncharova, M.S. Nazarenko, N.P. Babushkina et al. // *Mol. Biol.* — 2020. — № 54. — P. 196-203.
46. Кукава Н.Г. Мультилокусный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русских: репликационное исследование / Н.Г. Кукава, Б.В. Титов, Г.Ж. Осьмак и др. // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* — 2017. — Т. 9. — № 4(35). — С. 77-86.
47. Patel R.S. Association of Chromosome 9p21 With Subsequent Coronary Heart Disease Events / R.S. Patel, A.F. Schmidt, V. Tragante et al. // *Circ Genom Precis Med.* — 2019. — № 12(4).
48. Khan M.A.B. Epidemiology of Type 2 Diabetes—Global Burden of Disease and Forecasted Trends / M.A.B. Khan, M.J. Hashim, J.K. King et al. // *J. Epidemiol. Glob. Health.* — 2020. — № 10. — P. 107-111.

49. Šuran D. Diabetic Cardiomyopathy — An Under-Recognized Cause of Heart Failure in Diabetic Patients / D. Šuran, V. Kanic, A. Sinkovic // *Acta Med.-Biotech.* — 2020. — № 13. — P. 10-16.
50. Tibaut M. Association of Myocardial Infarction with CDKN2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 Polymorphism in Slovenian Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus / M. Tibaut, F. Naji, D. Petrovič // *Genes (Basel).* — 2022. — № 13(3) — P. 526.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Russian statistical yearbook. 2021 / Federal State Statistics Service; editorial board P.V. Malkov (chairman) et al. — M., 2021. — 692 p.
2. Oganov R.G. Jekonomicheskiy ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii [Economic Damage from Cardiovascular Disease in the Russian Federation] / R.G. Oganov, A.V. Koncevaja, A.M. Kalinina // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. — 2011. — № 4. — P. 4-9. [in Russian]
3. Koncevaja A.V. Jekonomicheskiy ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii v 2016 [Economic Damage from Cardiovascular Disease in the Russian Federation in 2016] / A.V. Koncevaja, O.M. Drapkina, Ju.A. Balanova et al. // *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. — 2018. — № 14(2). — P. 156-166. [in Russian]
4. Bojcov S.A. Mehanizmy snizhenija smernosti ot ishemicheskoj bolezni serdca v raznyh stranah mira [Mechanisms to Reduce Coronary Heart Disease Mortality around the World] / S.A. Bojcov // *Profilaktičeskaja medicina [Preventive Medicine]*. — 2013. — № 5. — P. 9-19. [in Russian]
5. Samorodskaja I.V. Nozologičeskaja i vozrastnaja struktura smernosti ot boleznej sistemy krovoobrashhenija v 2006 i 2014 godah [Nosological and Age-specific Mortality Patterns from Circulatory Diseases in 2006 and 2014] / I.V. Samorodskaja, M.A. Starinskaja, V.Ju. Semjonov et al. // *Rossijskiy kardiologičeskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. — 2016. — № 6(134). — P. 7-14. [in Russian]
6. Bojcov S.A. Kardiovaskuljarnaja profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular Prevention 2017. Russian National Guidelines] / S.A. Bojcov, N.V. Pogosova, M.G. Bubnova et al. // *Rossijskiy kardiologičeskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. — 2018 — № 6. — P. 7-122. [in Russian]
7. Shljahto E.V. Prediktory neblagoprijatnogo tečenija ishemicheskoj bolezni serdca: rezul'taty dinamicheskogo nabljudenija [Predictors of the Adverse Course of Coronary Heart Disease: Results of a Follow-up Study] / E.V. Shljahto, E.G. Sergeeva, O.A. Berkovich et al. // *Rossijskiy kardiologičeskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. — 2018. — № 7. — P. 60-66. [in Russian]
8. Schunkert H. Genome-Wide Association Study of 14,000 Cases of Seven Common Diseases and 3,000 Shared Controls / H. Schunkert, I.R. König, S. Kathiresan et al. // *Nature.* — 2007. — № 447. — P. 661-678.
9. McPherson R. A Common Allele on Chromosome 9 Associated with Coronary Heart Disease / R. McPherson, A. Pertsemlidis, N. Kavaslar et al. // *Science.* — 2007. — № 316. — P. 1488-1491.
10. Helgadottir A. A Common Variant on Chromosome 9p21 Affects the Risk of Myocardial Infarction / A. Helgadottir, G. Thorleifsson, A. Manolescu et al. // *Science.* — 2007. — № 316. — P. 1491-1493.
11. Samani N.J. Genome-Wide Association Analysis of Coronary Artery Disease / N.J. Samani, J. Erdmann, A.S. Hall et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — № 357. — P. 443-453.
12. Larson M.G. Framingham Heart Study 100K Project: Genome-Wide Associations for Cardiovascular Disease Outcomes / M.G. Larson, L.D. Atwood, E.J. Benjamin et al. // *BMC Med. Genet.* — 2007. — № 8(1). — P. 5.
13. Maitra A. A Common Variant in Chromosome 9p21 Associated with Coronary Artery Disease in Asian Indians / A. Maitra, D. Dash, S. John et al. // *J. Genet.* — 2010. — № 88. — P. 113-118.
14. Beckie T.M. The Association between Variants on Chromosome 9p21 and Inflammatory Biomarkers in Ethnically Diverse Women with Coronary Heart Disease: a pilot study / T.M. Beckie, J.W. Beckstead, M.W. Groer // *Biol. Res. Nurs.* — 2011. — № 13. — P. 306-319.
15. Peng W.H. Chromosome 9p21.3 Polymorphism is Associated with Myocardial Infarction but not with Clinical Outcome in Han Chinese / W.H. Peng, L. Lu, Q. Zhang et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — № 47(8). — P. 917-922.
16. Takeuchi F. Genome-Wide Association Study of Coronary Artery Disease in the Japanese / F. Takeuchi, M. Yokota, K. Yamamoto et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2012. — № 20(3). — P. 333-340.
17. Koch W. Variations of Specific Non-Candidate Genes and Risk of Myocardial Infarction: a replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schomig et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2011. — № 147(1). — P. 38-41.
18. Guo J. Association between 9p21.3 Genomic Markers and Coronary Artery Disease in East Asians: a meta-analysis involving 9813 cases and 10710 controls / J. Guo, W. Li, Z. Wu et al. // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — № 40(1). — P. 337-343.
19. Linsel-Nitschke P. Chromosome 9p21 and Coronary Risk — the Mystery Continues / P. Linsel-Nitschke, H. Schunkert // *Atherosclerosis* — 2011. — № 214(2). — P. 257-258.
20. Broadbent H.M. Susceptibility to Coronary Artery Disease and Diabetes is Encoded by Distinct, Tightly Linked SNPs in the ANRIL Locus on Chromosome 9p / H.M. Broadbent, J.F. Peden, S. Lorkowski et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2008. — № 17. — P. 806-814.
21. Li R. Common Genetic Variants on Chromosome 9p21 Confers Risk of Ischemic Stroke: A Large-Scale Genetic Association Study / R. Li, X. Zhang, W. Yin et al. // *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. — 2021. — № 67(2). — P. 132-137.
22. Bishop D.T. Genome-Wide Association Study Identifies Loci Associated with Melanoma Risk / D.T. Bishop, F. Demenais, M.M. Iles et al. // *Nat. Genet.* — 2009. — № 41. — P. 920-925.
23. Orlov P.S. Associativnyj analiz nekotoryh odnonukleotidnyh polimorfnyh markerov sahnogo diabetu vtorigo tipa s infarktom miokarda [An Association Analysis of Some Single Nucleotide Polymorphic Markers of Type 2 Diabetes Mellitus

- with Myocardial Infarction] / P.S. Orlov, I.V. Kulikov, S.N. Ustinov et al. // *Bjul. SO RAMN [Bulletin of SB RAS]*. — 2011. — № 5. — P. 19-24. [in Russian]
24. Wrensch M. Variants in the CDKN2B and RTEL1 Regions are Associated with High-Grade Glioma Susceptibility / M. Wrensch, R.B. Jenkins, J.S. Chang et al. // *Nat. Genet.* — 2009. — № 41. — P. 905-908.
25. Buyschaert I. A Variant at Chromosome 9p21 is Associated with Recurrent Myocardial Infarction and Cardiac Death after Acute Coronary Syndrome: the GRACE Genetics Study / I. Buyschaert, K.F. Carruthers, D.R. Dunbar et al. // *Eur. Heart J.* — 2010. — № 31. — P. 1132-1141.
26. Ghafouri-Fard S. The Emerging Role of Long Non-coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease / S. Ghafouri-Fard, M. Gholipour, M. Taheri // *Front Cardiovasc Med.* — 2021. — № 8.
27. Kalpana B. 9p21.3 Coronary Artery Disease Risk Locus and Interferon Alpha 21: Association Study in an Asian Indian Population / B. Kalpana, D.K. Murthy, N. Balakrishna // *Indian Heart J.* — 2019. — № 71(6). — P. 476-480.
28. Vargas J.D. Common Genetic Variants and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.D. Vargas, A. Manichaikul, X.Q. Wang et al. // *Atherosclerosis.* — 2016. — № 245. — P. 230-236.
29. Reichert S. ANRIL Polymorphisms (rs1333049 and rs3217992) in Relation to Plasma CRP Levels among In-Patients with CHD / S. Reichert, L. Seitter, H. Schaller et al. // *Cytokine.* — 2020. — № 127.
30. Osmak G.J. Impact of 9p21.3 Region and Atherosclerosis-Related Genes' Variants on Long-Term Recurrent Hard Cardiac Events after a Myocardial Infarction / G.J. Osmak, B.V. Titov, N.A. Matveeva et al. // *Gene.* — 2018 — № 647. — P. 283-288.
31. Liu R. Susceptible Gene Polymorphism in Patients with Three-Vessel Coronary Artery Disease / R. Liu, L. Song, L. Jiang et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2020. — № 20(1) — P. 172.
32. Ivanova A. Association of the Genetic Markers for Myocardial Infarction with Sudden Cardiac Death / A. Ivanova, V. Maksimov, P. Orlov et al. // *Indian Heart Journal.* — 2016 — P. 69.
33. Huang K. Effects of CDKN2B-AS1 Polymorphisms on the Susceptibility to Coronary Heart Disease / K. Huang, J. Zhong, Q. Li et al. // *Mol Genet Genomic Med.* — 2019 — № 7(11).
34. Kashyap S. The Association of Polymorphic Variants, rs2267788, rs1333049 and rs2383207 with Coronary Artery Disease, its Severity and Presentation in North Indian Population / S. Kashyap, S. Kumar, V. Agarwal et al. // *Gene.* — 2018 — № 648. — P. 89-96.
35. Pignataro P. Association Study Between Coronary Artery Disease and rs1333049 Polymorphism at 9p21.3 Locus in Italian Population / P. Pignataro, L. Pezone, G.D. Gioia et al. // *Journal of Cardiovascular Translational Research.* — 2017 — № 10. — P. 455-458.
36. Suleiman A.A. Association Study of Two Single Nucleotide Polymorphisms rs10757278 and rs1333049 with Atherosclerosis, a Case-Control Study from Iraq / A.A. Suleiman, H. Muhsin, R.A. Abdulkareem et al. // *Mol Biol Res Commun.* — 2019 — № 8(3) — P. 99-102.
37. Ng W.C. The Association of ANRIL With Coronary Artery Disease And Aortic Aneurysms, How Far Does The Gene Desert Go? / W.C. Ng, J. Chan, T.N. Tarkas et al. // *Ann Vasc Surg.* — 2022. — № 80 — P. 345-357.
38. Xie Y. Effects of ANRIL Polymorphisms on the Likelihood of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / Y. Xie, D. Zhao, P. Dong et al. // *Journal of Cellular Biochemistry.* — 2018. — № 120(4). — P. 6113-6119.
39. Hu L. The Roles of ANRIL Polymorphisms in Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / L. Hu, G. Su, X. Wang // *Bioscience Reports.* — 2019.
40. Yuan W. New Findings in the Roles of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors 2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 G/C and rs4977574 A/G Variants on the Risk to Coronary Heart Disease / W. Yuan, W. Zhang, W. Zhang et al. // *Bioengineered.* — 2020. — № 11(1). — P. 1084-1098.
41. Leu H.B. The Mediterranean Diet Reduces the Genetic Risk of Chromosome 9p21 for Myocardial Infarction in an Asian Population Community Cohort / H.B. Leu, C.M. Chung, J.W. Chen et al. // *Sci Rep.* — 2019 — № 9(1).
42. Dehghan A. Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium / A. Dehghan, J.C. Bis, C.C. White et al. // *PLoS One.* — 2016 — № 11(3).
43. Fan M. Two Chromosome 9p21 Haplotype Blocks Distinguish between Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction Risk / M. Fan, S. Dandona, R. McPherson et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* — 2013. — № 6. — P. 372-380.
44. Shesternja P.A. Ispol'zovanie geneticheskikh markerov ishemichejskoj bolezni serdca v klinicheskoj praktike: real'nost' ili otdalennaja perspektiva? [The Use of Genetic Markers of Coronary Heart Disease in Clinical Practice: Reality or Remote Perspective?] / P.A. Shesternja, V.A. Shul'man, S.Ju. Nikulina et al. // *Rossijskij kardiologičeskij žurnal [Russian Journal of Cardiology]*. — 2014 — № 10(114). — P. 7-12. [in Russian]
45. Goncharova I.A. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction / I.A. Goncharova, M.S. Nazarenko, N.P. Babushkina et al. // *Mol. Biol.* — 2020. — № 54. — P. 196-203.
46. Kukava N.G. Mul'tilokusnyj analiz geneticheskoi predraspoločennosti k infarktu miokarda u russkih: replikacionnoe issledovanie [A Multilocus Analysis of Genetic Predisposition to Myocardial Infarction in Russians: A Replication Study] / N.G. Kukava, B.V. Titov, G.Zh. Os'mak et al. // *Acta Naturae (russkojazyčnaja versija) [Acta Naturae (Russian version)]*. — 2017. — Vol. 9. — № 4(35). — P. 77-86. [in Russian]
47. Patel R.S. Association of Chromosome 9p21 With Subsequent Coronary Heart Disease Events / R.S. Patel, A.F. Schmidt, V. Tragante et al. // *Circ Genom Precis Med.* — 2019. — № 12(4).
48. Khan M.A.B. Epidemiology of Type 2 Diabetes—Global Burden of Disease and Forecasted Trends / M.A.B. Khan, M.J. Hashim, J.K. King et al. // *J. Epidemiol. Glob. Health.* — 2020. — № 10. — P. 107-111.
49. Šuran D. Diabetic Cardiomyopathy — An Under-Recognized Cause of Heart Failure in Diabetic Patients / D. Šuran, V. Kanic, A. Sinkovic // *Acta Med.-Biotech.* — 2020. — № 13. — P. 10-16.

50. Tibaut M. Association of Myocardial Infarction with CDKN2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 Polymorphism in Slovenian Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus / M. Tibaut, F. Najj, D. Petrovič // Genes (Basel). — 2022. — № 13(3) — P. 526.