

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ**

Данная статья рассматривает изучение частоты генотипов и аллелей генов про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с целью определения группы риска развития осложненного течения ИМпST.

Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктного анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 59 (72,8%) мужчин и 22 (27,2%) женщин, казахской национальности. Контролем служила группа из 100 практически здоровых лиц (доноры казахской национальности). У всех исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Диагноз ИМпST устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все больные были разделены на 2 группы, где группу неосложненного течения ИМпST составили 49 (60,5%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 32 (39,5%) пациентов с осложненным течением ИМпST.

В работе показана ассоциация гомозиготного генотипа минорного типа A/A в позиции G-308A промоторной области гена TNF $\alpha$  с осложненным течением ИМпST (OR=6,89, 95 %, p<0,05). Выявлено, что гомозиготный генотип минорного типа C/C в позиции G-174C промоторной области гена IL-6 также ассоциировал с осложненным течением ИМпST (OR=4,60, 95%, p<0,05). Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма G-1082A гена IL-10 в зависимости от течения ИМпST. Таким образом, полиморфизмы генов цитокинов можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпST у больных казахской национальности (Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан), после дополнительных исследований с существенным увеличением объема выборки

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, цитокины, полиморфизм генов цитокинов.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]. Так ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17,5 млн. человек, что составляет около 30 % от всех случаев смерти в мире, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8% от всех случаев смерти [1]. Основной причиной смертности являются заболевания сердца, в частности ИБС, основное проявление которой – инфаркт миокарда (ИМ) [2,3]. Особую драматичность течение ИБС приобретает при развитии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), что заставляет кардиологов мира искать новые возможности как первичной, так и вторичной его профилактики [4].

Один из подходов к профилактике ИМ и его осложнений – изучение генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов позволили выявить ряд полиморфизмов, предрасполагающих к развитию острых коронарных событий [5]. Данные последних исследований указывают на важную роль цитокиновой сети в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса и ИБС. В то же время изучение значимости полиморфизма генов цитокинов в развитии ИМ ограничено немногочисленными работами. Между тем, комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами риска может значительно повысить их прогностическую ценность в развитии и течении ИМ.

Среди цитокинов основное значение придается интерлейкинам с провоспалительной активностью – интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Нарушение метаболизма TNF- $\alpha$ , играет определенную роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений [6,7]. TNF- $\alpha$ , один из основных цитокинов воспаления, продуцируется макрофагами миокарда, миоцитами сердца и лимфоцитами и обладает значительной биологической активностью [8].

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и в интронах и, что особенно важно, в промоторных регуляторных зонах структуры гена. Для исследования выбраны 3 гена-кандидата, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС и ИМ: гены провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10). На основании этих данных был выбран полиморфный маркер (G-1082A) гена IL-10, который расположен в промоторе гена и, возможно, ассоциирован с уровнем синтеза интерлейкина [9] и полиморфный маркер (G-174C) гена IL-6. Несмотря на множество описанных возможных полиморфизмов гена TNF- $\alpha$ , лишь замена в позиции G-308A влияет на изменение транскрипции и продукции цитокина [10]. Наличие аллельного полиморфизма в промоторных участках генов интерлейкинов обеспечивает разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции, т.е. при формировании воспалительных клеточных реакций, в том числе и при остром инфаркте миокарда. В развитие этой концепции нами проведен анализ частоты встречаемости отдельных аллелей ряда генов интерлейкинов, расположенных именно в промоторных участках генов.

**Цель работы** – изучить частоты аллельных вариантов и генотипов гена цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

**Материалы и методы.** Нами обследованы 81 больных ИМпST находящиеся на лечении в кардиологическом отделении Медицинского Центра Государственного Медицинского Университета г.Семей. В исследование включены 59 (72,8%) мужчин и 22 (27,2%) женщин, казахской национальности, средний возраст пациентов составил 62,8 (40; 91) лет. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц (доноры казахской национальности), этнически и географически соответствующие исследуемой группе пациентов. Кроме того, учитывая, что внешние факторы значимы при развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контрольная группа была набрана из лиц проживающих в Восточно-Казахстанской области, сопоставимых по полу и возрасту. Диагноз ИМпST устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты в стационаре получали стандартную медикаментозную терапию. У всех больных исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Генотипирование промоторных участков цитокинов проводили на основании данных о нуклеотидной последовательности исследуемых генов из базы данных Gen Bank [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/) с использованием регистрационных номеров TNF- $\alpha$  G-308A (rs1800629), IL-10 G-1082A (rs1800896), IL-6 G-174C (rs1800795). Определение полиморфизмов генов IL-10, TNF- $\alpha$ , осуществляли методом ПЦР с флуоресцентной схемой детекции результата в режиме реального времени (real-time PCR), полиморфизмов гена IL-6, осуществляли методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата (с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех», Россия). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием стандартных методик. В исследование не включались пациенты с острыми воспалительными, иммунопатологическими, онкологическими заболеваниями, также хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией. Получено заключение этического комитета ГМУ г.Семей от 13.11.2013г. №2. У всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В течении последующих 12 месяцев со дня

поступления, проведена оценка наличия конечных точек: жив/умер, острая сердечная недостаточность III–IV стадия по Killip, декомпенсацией ХСН, постинфарктная аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента), тяжелые нарушения ритма и проводимости. Все больные были разделены на 2 группы. Группу неосложненного течения ИМпСТ составили 49 (60,5%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 32 (39,5%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ (таблица 1).

Таблица 1 - Частота встречаемости конечных точек в течении 12 месяцев

Показатель	Госпитальный период	Постгоспитальный период
Ранняя постинфарктная стенокардия	17,2% (14)	12,3% (10)
Сердечная недостаточность III –IV стадия по Killip	12,3% (10)	-
Хроническая сердечная недостаточность III –IV ФК по NYHA	-	22,2% (18)
Развитие подострой аневризмы левого желудочка	4,9% (4)	4,9% (4)
Летальный исход	8,6% (7)	7,4% (6)
Рецидивирующий инфаркт миокарда	-	11,11% (9)
Клинически значимые нарушения ритма	6% (5)	17% (14)
Прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента)	-	4,9% (4)

Частота осложнений ИМпСТ в период нашего наблюдения (12 месяцев) регистрировалась, как в госпитальном периоде, так и в постгоспитальном периоде.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS Inc., версия 20.0. Статистическая обработка результатов исследований включала расчет таких показателей, как частота встречаемости генотипов и аллелей генов их комбинаций, отношение шансов (OR – odds ratio) с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % Confidence Interval – 95 % CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию  $\chi^2$  (точный двусторонний тест Фишера).

#### Результаты и обсуждение.

В ходе анализа выполненных молекулярно-генетических исследований установлено, что частота генетического полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  у 78,0% резидентов контрольной группы наблюдалось G/G - состояние аллелей, расцененное как гомозигота дикого типа, у 21,0% резидентов – G/A, гетерозигота соответственно, у 1% резидентов – A/A, расцененное как гомозигота минорного типа. Частота генетического полиморфизма G-1082A гена IL-10 у 52,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 46,0% резидентов - гетерозигота, у 2% резидентов – A/A. Частота генетического полиморфизма G-174C гена IL-6 у 64,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 35,0% резидентов - гетерозигота, у 1% резидентов – C/C (таблица 2).

Таблица 2 - Особенности распределения генотипов и аллелей по полиморфизмам TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A) и IL-6 (G-174C) у больных ИМпСТ и здоровых лиц. Ассоциация полиморфизмов с течением ИМпСТ

Точки полиморфизма генов	Генотипы	Группы								$\chi^2$	p-value
		Неосложненное течение (n-49)			Осложненное течение (n-32)			Контрольная группа (n-100)			
		n	частота %	OR*	n	частота %	OR*	n	частота %		
TNF- $\alpha$ G-308A	G/G	31	63,26	1,84	11	34,37	0,54	78	78,0	<b>30,52</b>	<b>0,001</b>
	G/A	16	32,65	0,87	12	37,50	1,14	21	21,0		
	A/A	2	4,08	0,14	9	28,12	6,89	1	1,0		
	G	78	79,59	1,50	34	53,12	0,66	177	88,5		
	A	20	20,41	0,43	30	46,87	2,29	23	11,5		
IL-10 G-1082A	G/G	19	38,77	1,24	10	31,25	0,80	52	52,0	<b>15,40</b>	<b>0,003</b>
	G/A	24	48,98	1,04	15	46,87	0,95	46	46,0		
	A/A	6	12,24	0,55	7	21,87	1,79	2	2,0		
	G	62	63,26	1,16	35	54,69	0,86	150	75,0		
	A	36	36,73	0,81	29	45,31	1,23	50	25,0		
IL-6 G-174C	G/G	38	77,55	1,65	15	46,87	0,60	64	64,0	<b>17,83</b>	<b>0,001</b>
	G/C	9	18,37	0,53	11	34,37	1,87	35	35,0		
	C/C	2	4,08	0,21	6	18,75	4,60	1	1,0		
	G	85	86,73	1,35	41	64,06	0,73	163	81,5		
	C	13	13,26	0,36	23	35,94	2,71	37	18,5		

Примечание: \* в сравнении с группами течения ИМпСТ

Анализ распределения генотипов TNF- $\alpha$  G-308A в исследуемой нами группах выявил преобладание частоты гомозиготного варианта дикого типа в группе неосложненного течения составил 63,26%, над группой осложненного течения 34,37%. Как видно, и данных таблицы, в распределения генотипов TNF- $\alpha$  преобладание гомозиготного -308G/G варианта над гетерозиготным -308G/A в группах неосложненного течения и контрольной группе. Частота распределения гомозиготного варианта минорного типа - 308A/A преобладает в группе осложненного течения 28,12%, относительно группы неосложненного течения 4,08% (OR=6,89, 95%, p<0,05). Полученные нами результаты перекликаются с работами ряда авторов [11]. Показана ассоциация генотипов -308A/A и -

308A/G гена TNF-α с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в группе больных, перенесших острый коронарный синдром [11].

Как видно, из данных таблицы частота распределения генотипов IL-10 G-1082A выявил преобладание гомозигот дикого типа - 1082 G/G - 38,77%, относительно частоте гомозигот минорного типа -1082A/A - 12,24% в группе неосложненного течения. Однако и в группе осложненного течения частота распределения гомозигот дикого типа 1082 G/G - 31,25%, также превышает частоту гомозигот минорного типа -1082A/A - 21,87%.

Распределения частот генотипов IL-6 G-174C в исследуемых группах выявил сравнительно высокую частоту гетерозигот -174G/C - 34,37% и гомозигот минорного типа -174C/C (18,75%) в группе осложненного течения относительно группы неосложненного течения. Где частота гомозигот дикого типа -174G/G - 77,55% выше частоты гомозигот минорного типа -174C/C - 4,08% и гетерозигот -174G/C - 18,37%. Данные анализа частоты носительства исследуемых позиций промоторного региона генов IL-6 при ИМпСТ показали, что гомозиготность минорного типа -174C/C способствовала развитию осложненного течения (OR=4,60, 95%, p<0,05). При анализе влияния полиморфизма G-174C промоторного региона гена IL-6 на течение ИМпСТ наблюдается снижение риска развития осложненного течения у носителей гомозиготного варианта дикого типа -174G/G (OR = 1,65, 95 %, p<0,05). Наши данные частично перекликаются с работами ряда авторов, которые выявили ассоциации функционального полиморфизма G-174C гена IL6, как с классическими факторами риска ССЗ, так и с риском развития ИМ [12].

Согласно нашим данным, частота распределения аллелей А полиморфного варианта G-308A гена TNFα в группе осложненного течения (46,87%) в 2 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (20,41%) и в 4 раз превышал в контрольной группе (11,5%), что возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей G в исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,083) рисунок 1.

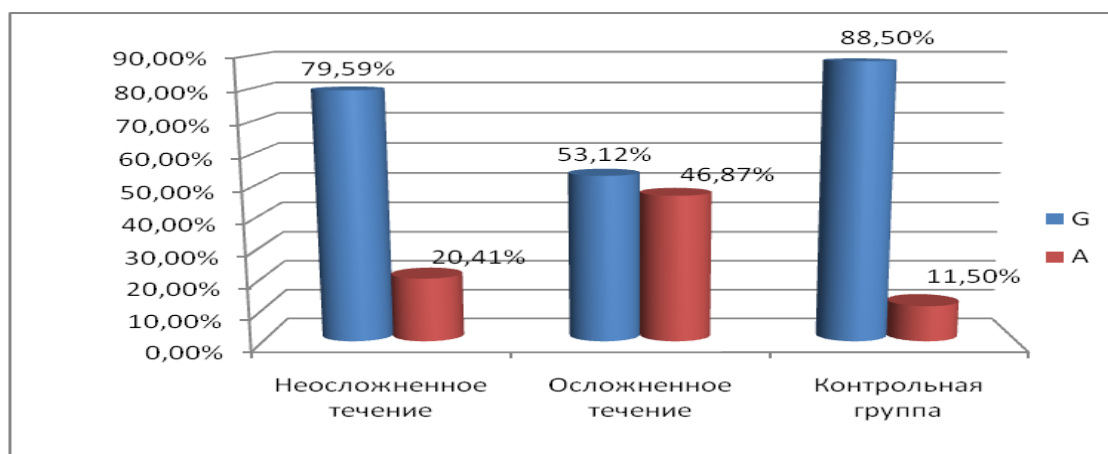


Рисунок 1 - Частота распределения аллелей полиморфизма G-308A гена TNF-α

Частота распределения аллелей А, G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10 во всех исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,253) рисунок 2.

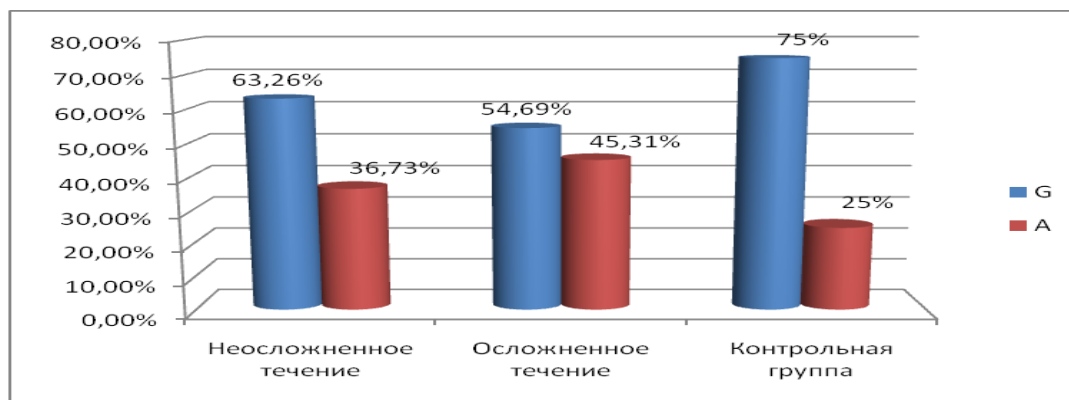


Рисунок 2 - Частота распределения аллелей полиморфизма G-1082A гена IL-10

Частота распределения аллелей С полиморфного варианта G-174C гена IL-6 в группе осложненного течения (35,94%) почти в 3 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (13,26%) и в 2 раз превышал в контрольной группе (18,50%), что возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей G в исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,174) рисунок 3.

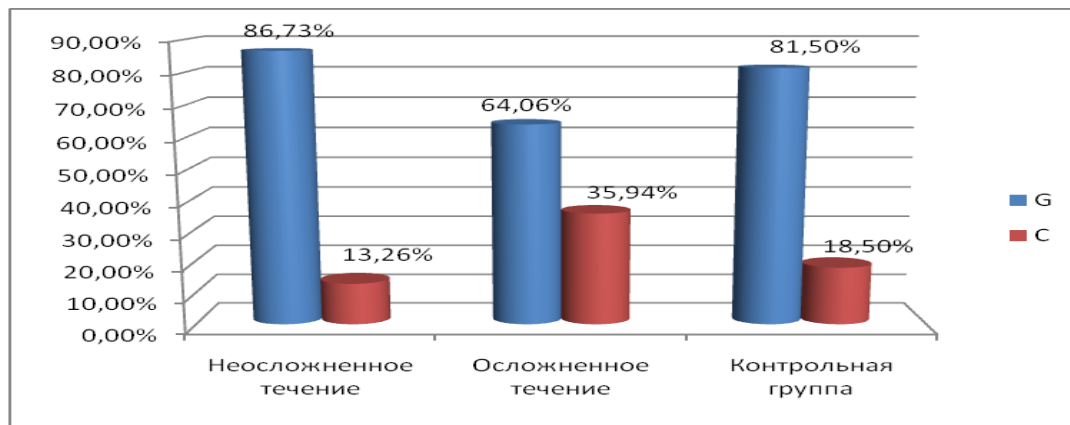


Рисунок 3 - Частота распределения аллелей полиморфизма G-174C гена IL-6

Таким образом, гомозиготный генотип минорного типа -308A/A гена TNF $\alpha$  G-308A, гомозиготный генотип минорного типа -174C/C гена IL-6 G-174C, можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпСТ у больных казахской национальности. Однако данный результат следует признать сугубо предварительным, так как для подтверждения или опровержения полученных результатов необходимо существенно увеличить объемы выборок. Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов G-1082A полиморфизма гена IL-10 в зависимости от течения ИМпСТ, что требует дальнейших исследований со значительным увеличением числа испытуемых в каждой группе.

В анализе особенностей частоты распределения аллелей, выявлено, что аллель G полиморфного варианта G-308A гена TNF $\alpha$ , аллель G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель G полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще во всех исследуемых группах (рисунки 1,2,3). Так же, следует отметить что аллель A полиморфного варианта G-308A гена TNF $\alpha$ , аллель A полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель C полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще в группе осложненного течения. Однако статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

#### Выводы:

Итак, основным результатом настоящей работы можно считать выявление 2 генотипов, генотипа A/A полиморфных вариантов G-308A гена TNF $\alpha$ , генотипа C/C полиморфных вариантов G-174C гена IL-6 ассоциированных с осложненным течением ИМпСТ. Которые возможно свидетельствуют о вкладе данного полиморфизма в прогнозировании течения ИМпСТ у больных казахской национальности Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан. Однако на данном этапе работы такой прогноз возможен, только после дополнительного исследования с существенным увеличением объема выборки.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет определенные ограничения, обусловленные малым объемом выборки в исследуемых группах, что является недостаточным для получения статистически значимых закономерностей. Для решения поставленных задач необходимы дальнейшие исследования, с большим объемом выборки, обладающие большей мощностью.

#### Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### Благодарность

Выражаем благодарность всем пациентам и членам их семей, которые участвовали в этом исследовании.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/).
- 2 Thygesen K, Alpert J.S., White H.D. et al. [Перевод Евсеев М.О.] Универсальное определение инфаркта миокарда // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2008. - №5. - С. 91-105.
- 3 Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation. - 2012. - Vol. 126. - №16. - P.2020-2035.
- 4 Lev E. I., Komowski R, Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 102. - P.6-11.
- 5 J.P. Casas Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors // Intern J Molec Med. - 2007. - Vol. 19. - P. 129-141.
- 6 Skoog T., Dicht W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor  $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 376-383.
- 7 Young J., Libby P., Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Thrombosis and Haemostasis. - 2002. - Vol. 88(4). - P. 554-567.
- 8 Meldrum D. R. Tumour necrosis factor in the heart // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P. 557-595.
- 9 M. Heiskanen Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young finns study // Atherosclerosis. - 2010. - Vol. 208. - P. 190-196.
- 10 J. Hoffstedt Excessive fat accumulation is associated with the TNF $\alpha$ -308G/A promoter polymorphism in women but not in men // Diabetologia. - 2000. - Vol. 43. - P. 117-120.
- 11 Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // European Heart Journal. - 2001. - V. 22. - P. 2243-2252.

А.О. Аймагамбетова, Л.К. Каражанова, А. Котляр

## ҰЛТЫ ҚАЗАҚ НАУҚАСТАРЫНЫҢ ST СЕГМЕНТІНІҢ КӨТЕРІЛУІМЕН ЖҮРЕТІН МИОКАРД ИНФАРКТЫ КЕЗІНДЕГІ ЦИТОКИНДЕР ГЕНДЕРІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМІ

**Түйін:** Бұл мақала ұлты қазақ науқастарда ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты кезіндегі цитокиндердің (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6) аллель турінің және генотиптерінің жиілігін қарайтын болып табылады.

Қазақ ұлтты 59 (72,8%) ер адамдармен 22 (27,2%) әйелдерде цитокиндер полиморфизмын, генінің спецификалық бөліктерінің амплификация өнімдерін, рестриктивті анализ әдісімен зерттедік. Бақылау тобын 100 дені сау адамдар (қазақ ұлтты донорлар) құрады. Барлығында гендердің TNF-альфа(G-308A), IL-10(G-1082A), IL-6(G-174C) промоторлы аймақтарының бір нуклеотидты SNP-полиморфизмі зерттелді. ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты диагнозы Европалық кардиологтары қоғамының классификациясына сай қойылған. Барлық науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топты стационарда жатқан кезеңде және стационардан шыққаннан кейін асқынуы жоқ 49 (60,5%) науқас құрады, екінші топты жүрек қантамыр жүйесінің әр түрлі асқынқынулары бар 32 (39,5%) науқас құрады - асқынбаған ағым. Біздің жұмысымызда асқынған ағым тобында (OR=6,89, 95 %, p<0,05) TNF- $\alpha$  генінің G-308A позициясында, гомозиготты генотиптің минорлы типтегі A/A ассоциациясы көрсетілген. Гомозиготалы генотиптің минорлы C/C түрінің IL-6 генінің G- 174C позициясы (OR=4,60, 95%, p<0,05) асқынған ағым тобымен ассоциацияланған. Ал ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктының ағымына байланысты аллелдер жиілігі мен IL-10 генінің G-1082A генотиптері арасында анық айырмашылықтар анықталмаған. Қосымша зерттеулерден кейін цитокин гендерінің полиморфизмі қазақ ұлтты ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктымен науқастарының асқынған ағымын (Қазақстан Республикасы Шығыс - Қазақстан облысы) болжауға көмектесетін генетикалық қауіп факторы ретінде қарастыруға болады.

**Түйінді сөздер:** Миокард инфаркты, цитокиндер, цитокин гендерінің полиморфизмі.

A. Aimagambetova, L. Karazhanova, A. Kotlyar

## CYTOKINE GENE POLYMORPHISM WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ELEVATED ST-SEGMENT IN SUBJECTS OF KAZAKH NATIONALITY

**Resume:** The present investigation was performed to determine the risk of morbidity in Acute Myocardial Infarction with elevated ST-segment (AMI-ST). AMI-ST was diagnosed in accordance with the classification of the European Society of Cardiology (ESC).

Single nucleotide polymorphisms of the promoter region of SNP-gene of TNF- $\alpha$  (G-308A), IL-10 (G-1082A) and IL-6 (G-174C) were studied. The polymorphism of cytokine genes was examined using restriction analyses of the amplified specific areas of genome of all study participants.

AMI-ST study group consisted of 59 men and 22 women of Kazakh ethnicity (72.8% and 27.2%, respectively). This group was divided into two groups by complications in the course of AMI. Thus, the AMI-ST group A consisted of 49 patients without any complication, whether during or post hospitalization period. The AMI-ST group B consisted of 32 patients with complications (60.5% and 39.5%, respectively).

One hundred healthy blood donors of Kazakh ethnicity served the Control study group.

A minor type A/A homozygous genotype detected in the G-308A position of the TNF $\alpha$  gene promoter region was associated with complicated AMI-ST (OR = 6,89; 95%, p<0.05). Also, a minor type homozygous genotype C/C detected in the G-174C position of the IL-6 gene promoter region was associated with complicated AMI-ST (OR = 4,60; 95%, p <0.05).

No significant difference was found in the allele frequency and genotypes of G-1082A polymorphism of IL-10 gene of AMI-ST groups.

Additional studies with a significantly increased sample size are necessary, to investigate whether polymorphisms of cytokine genes could be considered a morbidity genetic risk factor in the Kazakh ethnicity patients with AMI-ST (East Kazakhstan region of the Republic of Kazakhstan).

**Keywords:** myocardial infarction, cytokines, cytokine gene polymorphisms.