

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-20

УДК: 616.132.2-005.8:577.213/216

АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ RS4977574-ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ANRIL У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ РІЗНОЇ СТАТІ

Князькова П.В., Гарбузова В.Ю.

Сумський державний університет (вул. Санаторна, 31, м. Суми, Україна, 40018)

Відповідальний за листування:
e-mail: polinakniazkova@gmail.com

Статтю отримано 09 листопада 2021 р.; прийнято до друку 23 грудня 2021 р.

Анотація. Мета роботи - проаналізувати розподіл rs4977574-поліморфних варіантів гена ANRIL у хворих з гострим коронарним синдромом різної статі. Для дослідження було використано венозну кров 234 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) та 195 осіб без серцевої патології. ДНК виділяли із цільної венозної крові з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). rs4977574 поліморфізм гена ANRIL вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Статистичний аналіз результатів дослідження було проведено з використанням програми SPSS (версія 17.0). Виявлено різницю при порівнянні частот генотипів за поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL у їх розподілі ($p=0,035$). За результатом логістичної регресії показано, що в рамках рецисивної ($p=0,015$) та адитивної ($p=0,012$) моделей успадкування носії G/G-генотипу мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС, ніж носії А-алеля. Достовірність результатів зберігалась і після поправок на стать, вік, ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету та стрес ($p=0,049$ - для рецисивної моделі; $p=0,037$ - для адитивної моделі). Таким чином, у осіб з G/G-генотипом за rs4977574-поліморфізмом гена довегої некодуючої РНК ANRIL ризик захворіти на ГКС у 2 рази вищий, ніж у носіїв домінуючого алеля. Подальші дослідження будуть спрямовані на встановлення зв'язку поліморфізму ANRIL з ризиком розвитку ГКС залежно від інших факторів ризику.

Ключові слова: поліморфізм генів, ANRIL, rs4977574, гострий коронарний синдром.

Вступ

За даними дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD - Global Burden of Disease) за 2019 рік серцево-судинні захворювання незмінно посідають перше місце серед причин смерті по всьому світу. З 1990 року захворюваність і смертність (271 мільйон та 12,1 мільйона випадків відповідно) у 2019 році зросли до 523 мільйонів випадків хвороби, з яких 18,6 мільйона - померлі, що призводить до значних економічних втрат [1]. Гострий коронарний синдром (ГКС) посідає одне з перших місць серед усіх серцево-судинних захворювань за кількістю смертельних випадків. ГКС відноситься до мультифакторних хвороб, причиною яких є як генетичні чинники, так і зовнішні фактори, серед яких - паління, погане харчування та низька фізична активність. Доведено, що генетичний вплив може сягати майже 50% із усіх факторів ризику [2, 8, 13, 15].

В останні роки в усьому світі пріоритетними дослідженнями в напрямку вивчення генетичних чинників у патогенезі серцево-судинних захворювань є з'ясування впливу довгих некодуючих РНК (lncRNAs) та їх однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) [16].

З'ясовано, що lncRNAs відіграють важливу роль у регуляції клітинного поділу, впливають на проліферацію, диференціацію та апоптоз клітин, і як наслідок - можуть виступати регуляторами атеросклерозу, запалення, призводити до розладів кровообігу та порушення обміну речовин, що пов'язані з ГКС [17, 18, 21, 22].

Особливу увагу приділяють вивченню SNP в гені ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), або CDKN2B-AS1 (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B

antisense RNA 1). У сучасних дослідженнях доведено, що локус CDKN2A / B асоціюється з ризиком розвитку раку, атеросклеротичної хвороби, діабету 2 типу, інсульту, аневризми, пародонтиту, хвороби Альцгеймера, старіння, глаукоми, ендометріозу, розсіяного склерозу, гіпертонії [6, 12]. Таким чином, вивчення поліморфізмів гена ANRIL у пацієнтів з ГКС є перспективним дослідженням.

Мета дослідження - проаналізувати розподіл rs4977574-поліморфних варіантів гена ANRIL у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) різної статі.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 429 пацієнти, з яких 195 були хворі на ГКС, а 234 - контрольна група.

Усі хворі на ГКС проходили лікування у кардіологічних відділеннях КНП СОР "Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни" та КНП СОР Сумська обласна клінічна лікарня. Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії встановлено на підставі клінічного, біохімічного та ЕКГ-обстеження відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів.

Із дослідження були виключені пацієнти з кардіогенним шоком, тяжкою нирковою та печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, травмою або великим оперативним втручанням, гострим або хронічним запаленням у стадії загострення, злоякісними пухлинами та системними захворюваннями.

У контрольну групу увійшли відносно здорові особи.

Відсутність серцево-судинної патології підтверджували збором анамнестичних даних, записом ЕКГ, вимірюванням артеріального тиску та дослідженням біохімічних показників крові.

Дослідження відповідає основним положенням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження був затверджений Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (№ 1/11 від 12.11.2018). Усі учасники перед забором матеріалу надали письмову інформовану згоду на участь у молекулярно-генетичному дослідженні.

ДНК лейкоцитів крові виділяли за допомогою комерційного набору GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипування пацієнтів за поліморфізмом rs4977574 гена ANRIL проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Для реакції використовували прилад Quant Studio 5 DX Real-Time ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація складалася з початкової 10-хвилинної денатурації (95 °C) із наступними 45 циклами ампліфікації протягом 15 с (95 °C) і протягом 30 с (60 °C).

Статистичний аналіз даних проведений із використанням пакету програм SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, версія 17.0, IBM, США). Значення показника $p < 0,05$ в усіх виконаних статистичних тестах приймали за значуще.

Дослідження проведене в рамках НДР кафедри фізіології та патофізіології з курсом медичної біології: "Вивчення ролі генетичних чинників у патогенезі мультифакторних хвороб", № держреєстрації 0120U102166.

Результати. Обговорення

Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ГКС та осіб контролю наведені в таблиці 1.

Серед осіб, що брали участь у дослідженні існує різниця за віком, статтю, масою тіла, зростом, наявністю надмірної ваги, ожиріння, артеріальної гіпертензії, підвищеної глюкози крові, стресової професії та паління. Згідно сучасних досліджень, усі перераховані чинники відносяться до факторів ризику зовнішнього середовища.

На першому етапі була проведена перевірка нормальності розподілу генотипів та алелів за rs4977574 поліморфним варіантом гена ANRIL у контрольній групі та у хворих з ГКС (табл. 2).

Результати демонструють, що у групі "випадок-контроль" відповідність рівновазі Харді-Вайнберга не була порушена.

У розподілі генотипів за поліморфізмом rs4977574 гена ANRIL частота генотипів серед хворих на ГКС становила: A/A - 50 (25,6%), A/G - 84 (43,1%), G/G - 61

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ГКС та осіб контролю.

Показник	ГКС (n=195)	Контрольна група (n=234)	p
Вік, років	55,9 ± 8,93	66,0 ± 14,53	<0,001
Стать, ж/ч	46 / 149	77 / 157	0,034
Маса тіла, кг	82,8 ± 12,44	73,9 ± 13,24	<0,001
Зріст, см	171,6 ± 6,80	164,4 ± 10,10	<0,001
ІМТ кг/м ²	28,1 ± 4,10	27,4 ± 4,65	0,082
Надмірна вага (%)	161 (82,6)	164 (70,1)	0,003
Ожиріння (%)	60 (30,8)	51 (21,8)	0,035
САТ, мм.рт.ст	141,4 ± 19,05	139,3 ± 23,06	0,312
ДАТ, мм.рт.ст	89,9 ± 10,79	83,4 ± 10,71	<0,001
Артеріальна гіпертензія (%)	118 (60,5)	73 (31,6)	<0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	7,7 ± 2,39	5,3 ± 0,74	<0,001
Цукровий діабет (%)	54 (27,7)	24 (10,3)	<0,001
Курці (%)	88 (45,1)	61 (26,1)	<0,001
Стрессова професія (%)	80 (41,0)	66 (28,2)	0,005

Примітка: n - кількість пацієнтів; ГКС - гострий коронарний синдром; ІМТ - індекс маси тіла.

Таблиця 2. Частота генотипів і алелів за rs4977574 поліморфізмом гена ANRIL у контрольній групі та у хворих з ГКС.

	Контрольна група, n (%)	Хворі з ГКС, n (%)
A/A	78 (33,3)	50 (25,6)
A/G	107 (45,8)	84 (43,1)
G/G	49 (20,9)	61 (31,3)
A-алель	263 (56,2)	184 (47,2)
G-алель	205 (43,8)	206 (52,8)
χ^2	1,186	3,591
p	0,276	0,058

Примітка: n - кількість пацієнтів; χ^2 і p відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга.

Таблиця 3. Аналіз зв'язку rs4977574 поліморфізму гена ANRIL з ризиком захворіти на ГКС з урахуванням різних моделей успадкування за допомогою логістичної регресії у групі жінок.

Модель	$p_{\text{спост}}$	OR _{спост} (95%CI)	$p_{\text{попр}}$	OR _{попр} (95%CI)
Домінантна	0,849	1,081 (0,483-2,421)	0,870	1,075 (0,450-2,568)
Рецесивна	0,035	2,423 (1,065-5,515)	0,032	2,655 (1,086-6,487)
Наддомінантна	0,089	0,520 (0,245-1,104)	0,081	0,483 (0,214-1,093)
Адитивна	0,483	0,726 (0,297-1,776)	0,467	0,698 (0,265-1,839)
	0,161	2,005 (0,759-5,299)	0,159	2,140 (0,743-6,160)

Примітки: 95 % CI - 95 % довірчий інтервал; $P_{\text{спост}}$ - спостережуване значення P (без поправки на коваріати); OR_{спост} - спостережуване відношення шансів; $P_{\text{попр}}$ - значення P після поправки на звичку палити, ІМТ, стресову професію, цукровий діабет та АГ; OR_{попр} - відношення шансів після поправки на коваріати.

Таблиця 4. Аналіз зв'язку rs4977574 поліморфізму гена ANRIL з ризиком захворіти на ГКС з урахуванням різних моделей успадкування за допомогою логістичної регресії у групі чоловіків.

Модель	$p_{\text{спост}}$	OR _{спост} (95%CI)	$p_{\text{попр}}$	OR _{попр} (95%CI)
Домінантна	0,053	1,632 (0,994-2,679)	0,269	1,343 (0,796-2,265)
Рецесивна	0,115	1,516 (0,903-2,544)	0,139	1,519 (0,874-2,642)
Наддомінантна	0,682	1,099 (0,700-1,725)	0,784	0,934 (0,576-1,517)
Аддитивна	0,147	1,486 (0,870-2,539)	0,566	1,181 (0,669-2,085)
	0,036	1,924 (1,044-3,546)	0,118	1,675 (0,878-3,197)

Примітки: 95 % CI - 95 % довірчий інтервал; $p_{\text{спост}}$ - спостережуване значення p (без поправки на коваріати); OR_{спост} - спостережуване відношення шансів; $p_{\text{попр}}$ - значення p після поправки на звичку палити, ІМТ, стресову професію, цукровий діабет та АГ; OR_{попр} - відношення шансів після поправки на коваріати.

(31,3%). У той час як у групі контролю - 78 (33,3%), 107 (45,7%), 49 (21,0%) відповідно. Виявлено статистично значущу різницю у співвідношенні поліморфних варіантів ($p=0,035$).

Методом логістичної регресії встановлено, що згідно рецесивної ($p=0,015$) та аддитивної ($p=0,012$) моделей успадкування носії G/G-генотипу мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС, ніж носії домінантного алеля. Після внесення поправок на стать, вік, ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету та стрес встановлений ризик зберігається ($p=0,049$; $p=0,037$ відповідно).

Серед жінок з ГКС співвідношення генотипів A/A, A/G, G/G було наступним: 13 (28,3%), 16 (34,8%), 17 (36,9%), тоді як серед контрольної групи - 23 (29,9%), 39 (50,6%), 15 (19,5%) відповідно. Показник p , розрахований за критерієм Пірсона дорівнював - 0,081, що свідчить про відсутність різниці у розподілі генотипів серед хворих і здорових жінок.

У той самий час використання методу логістичної регресії генотипів показало, що згідно рецесивної ($p=0,035$) моделі успадкування, до внесення поправок, гомозиготи за мінорним алелем мають більший ризик захворіти на ГКС у 2,5 рази, в порівнянні з носіями A/A- та A/G -генотипів (табл. 3). Після поправок на ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету, стрес, у рецесивній моделі ризик зберігається (~2,6).

У групі чоловіків з ГКС розподіл гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем становив: 37 (24,8%), 68 (45,7%) та 44 (29,5%). У чоловіків без ГКС цей розподіл був наступним: 55 (35,0%), 68 (43,3%) та 34 (21,7%) відповідно. Достовірної різниці у розподілі генотипів за вивченим поліморфізмом у осіб чоловічої статі не виявлено ($p=0,1$).

Методом логістичної регресії алельних варіантів вста-

новлено, що згідно домінантної ($p=0,053$), чия значущість близька до статистичної, та адитивної ($p=0,036$) моделі успадкування, до внесення поправок, носії мінорного алеля мають ризик захворіти на ГКС приблизно у 2 рази більший в порівнянні з гомозиготами за домінантним типом (табл. 4). Після внесення поправок на ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету, стрес, ризик зникає.

Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1 - це геномна область, розміщена в межах одного топологічно пов'язаного домена [11] і містить три білок-кодуєчих гени та lncRNA ANRIL. На центромерному кінці локусу ген ANRIL містить 19-21 зареєстровані екзони протягом ділянки у 126 кб [3, 9]. ANRIL транскрибується РНК-полімеразою II і зростається в множинні лінійні та кругові ізоформи у специфічному для тканини порядку. Встановлено, що існують множинні ізоформи в будь-якому типі клітин, переважно в невеликій кількості.

Поліморфізм rs4977574 A/G гена CDKN2B-AS1 розташований у 16-у інтроні (положення - 103785). В останні роки декілька досліджень виявили зв'язок між мінорним алелем G та розвитком ГКС. За результатами метааналізу В. Ху et al. (2018) саме рецесивний алель SNP rs4977574 пов'язаний з високим ризиком захворіти на ГКС в азіатській популяції [20].

Також, Y-y. Li et al. (2021) у своєму аналізі встановили, що зв'язок між rs4977574 A/G-поліморфним варіантом lncRNA ANRIL і ГКС був більш помітним в азіатській підгрупі, ніж у європеїдній підгрупі [7]. S. AbdulAzeez et al. (2016) при вивченні rs4977574 поліморфізму серед населення Саудівської Аравії, встановив значну асоціацію цього SNP та ризиком захворіти на ГКС [1]. Зв'язок мінорного алеля rs4977574 з ГКС виявлено і в інших групах населення, таких як іспанці, італійці, турки та китайці [4, 5, 10, 14, 19].

Y. Huang et al. (2014) у своїх дослідженнях встановили, що G/G-поліморфний варіант у жінок азіатського походження пов'язаний з підвищеним ризиком захворіти [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Існує достовірний різниця у розподілі генотипів A/A, A/G, G/G за rs4977574 поліморфізмом гена ANRIL серед пацієнтів з ГКС та осіб контрольної групи.

2. У осіб з генотипом G/G у загальній групі ризик захворіти у 2 рази більший, ніж у носіїв домінантного алеля.

3. Розподіл генотипів за SNP rs4977574 гена ANRIL у групі хворих на ГКС та групі контролю серед осіб різної статі не відрізняється.

4. Серед осіб жіночої статі гомозиготи за мінорним алелем мають більший ризик захворіти на ГКС у 2,5 рази, в порівнянні з носіями A/A- та A/G -генотипів.

5. Особи чоловічої статі, які є носіями G-алелю мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС,

у порівнянні з гомозиготами за домінантним типом.
Подальша робота буде спрямована на досліджен-

ня зв'язку поліморфізму ANRIL з ризиком розвитку ГКС залежно від інших факторів ризику.

Список посилань - References

- [1] AbdulAzeez, S., Al-Nafie, A. N., Al-Shehri, A., Borgio, J. F., Baranova, E. V., Al-Madan, M. S., ... & Al-Ali, A. K. (2016). Intronic Polymorphisms in the CDKN2B-AS1 Gene Are Strongly Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease in the Saudi Population. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 395. <https://doi.org/10.3390/ijms17030395>
- [2] Ahmed, W., Ali, I. S., Riaz, M., Younas, A., Sadeque, A., Niazi, A. K., ... & Qamar, R. (2013). Association of ANRIL polymorphism (rs1333049:C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia. *Gene*, 515(2), 416-420. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.12.044>
- [3] Canepa, E. T., Scassa, M. E., Ceruti, J. M., Marazita, M. C., Carcagno, A. L., Sirkin, P. F., & Ogara, M. F. (2007). INK4 proteins, a family of mammalian CDK inhibitors with novel biological functions. *IUBMB life*, 59(7), 419-426. <https://doi.org/10.1080/15216540701488358>
- [4] Gori, F., Specchia, C., Pietri, S., Crociati, L., Barlera, S., Franciosi, M., ... Franzosi, M. G. (2010). Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC medical genetics*, 11, 60. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-60>
- [5] Huang, Y., Ye, H., Hong, Q., Xu, X., Jiang, D., Xu, L., ... & Duan, S. (2014). Association of CDKN2BAS polymorphism rs4977574 with coronary heart disease: a case-control study and a meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 15(10), 17478-17492. <https://doi.org/10.3390/ijms151017478>
- [6] Kong, Y., Sharma, R. B., Nwosu, B. U., & Alonso, L. C. (2016). Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*, 59(8), 1579-1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3967-7>
- [7] Li, Y-y., Wang, H., & Zhang, Y-y. (2021). CDKN2-AS gene rs4977574 A/G polymorphism and coronary heart disease: A meta-analysis of 40,979 subjects. *J Cell Mol Med.*, 25(18), 8877-8889. doi: 10.1111/jcmm.16849
- [8] Liu, X., Jiang, C., & Yang, P. (2017). Association of single nucleotide polymorphisms in the 5' upstream region of the C4BPA gene with essential hypertension in a northeastern Han Chinese population. *Molecular medicine reports*, 16(2), 1289-1297. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6736>
- [9] Matheu, A., Maraver, A., Collado, M., Garcia-Cao, I., Ca?amero, M., Borrás, C., ... & Serrano, M. (2009). Anti-aging activity of the Ink4/Arf locus. *Aging cell*, 8(2), 152-161. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00458.x>
- [10] Qi, L., Ma, J., Qi, Q., Hartiala, J., Allayee, H., & Campos, H. (2011). Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation*, 123(4), 374-380. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976613>
- [11] Rao, S. S., Huntley, M. H., Durand, N. C., Stamenova, E. K., Bochkov, I. D., Robinson, J. T., ... & Aiden, E. L. (2014). A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell*, 159(7), 1665-1680. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.021>
- [12] Rezazadeh, M., Ghahresouran, J., Moradi, M., Noroozi, R., Omrani, M. D., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2018). Association Study of ANRIL Genetic Variants and Multiple Sclerosis. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 65(1), 54-59. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1069-3>
- [13] Roberts, R., & Stewart, A. F. (2012). Genetics of coronary artery disease in the 21st century. *Clinical cardiology*, 35(9), 536-540. <https://doi.org/10.1002/clc.22002>
- [14] Saade, S., Cazier, J. B., Ghassibe-Sabbagh, M., Youhanna, S., Badro, D. A., Kamatani, Y., ... & Platt, D. E. (2011). Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease. *PLoS one*, 6(12), e29427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029427>
- [15] Severino, P., D'Amato, A., Netti, L., Pucci, M., De Marchis, M., Palmirotta, R., ... & Fedele, F. (2018). Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease: The Role of Ion Channels. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 802. <https://doi.org/10.3390/ijms19030802>
- [16] Tang, S. S., Cheng, J., Cai, M. Y., Yang, X. L., Liu, X. G., Zheng, B. Y., & Xiong, X. D. (2016). Association of lincRNA-p21 Haplotype with Coronary Artery Disease in a Chinese Han Population. *Disease markers*, 2016, 9109743. <https://doi.org/10.1155/2016/9109743>
- [17] Tsai, M. C., Spitale, R. C., & Chang, H. Y. (2011). Long intergenic noncoding RNAs: new links in cancer progression. *Cancer research*, 71(1), 3-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2483>
- [18] Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2011). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*, 43(6), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>
- [19] Wang, Y., Wang, L., Liu, X., Zhang, Y., Yu, L., Zhang, F., ... & Wang, X. (2014). Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population. *PLoS one*, 9(1), e86332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086332>
- [20] Xu, B., Fang, Z., He, S., & Wang, J. (2018). ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: A meta-analysis of 12,005 subjects. *Medicine*, 97(39), e12641. DOI:10.1097/MD.00000000000012641
- [21] Yang, C., Tang, R., Ma, X., Wang, Y., Luo, D., Xu, Z., ... & Yang, L. (2015). Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget*, 6(17), 15311-15320. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3840>
- [22] Zhang, F., Zhang, L., & Zhang, C. (2016). Long noncoding RNAs and tumorigenesis: genetic associations, molecular mechanisms, and therapeutic strategies. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(1), 163-175.

ANALYSIS OF THE REDISTRIBUTION OF RS4977574-POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ANRIL GEN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME OF DIFFERENT SEX

Kniazkova P. V., Harbuzova V. Yu.

Annotation. The aim of the study was to analyze the distribution of rs4977574-polymorphic variants of the ANRIL gene in patients with acute coronary syndrome of different sex. The venous blood of 234 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 195 people without cardiac pathology was used for the study. DNA was isolated from whole venous blood using the GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, USA). rs4977574 ANRIL gene polymorphism was studied by real-time PCR reaction in the presence of TaqMan assay C_31720978_30. Statistical analysis of the study was performed using the SPSS program (version 17.0). A difference was found when comparing the frequencies of genotypes at the polymorphic site rs4977574 of the ANRIL gene in their distribution ($p=0,035$). According to the results of logistic regression, it was detected that in the recessive

($p=0,015$) and additive ($p=0,012$) inheritance models, carriers of the G/G genotype are approximately 2 times more likely to develop ACS than carriers of the A-allele. The reliability of the results was maintained after adjustments for gender, age, B<l, smoking habits, diabetes and stress ($p=0,049$ for the recessive model; $p=0,037$ for the additive model). Thus, individuals with the rs4977574 G/G genotype polymorphism of the ANRIL long non-coding RNA gene have a 2 times higher risk of developing ACS than dominant allele carriers. Further research will focus on the association of ANRIL polymorphism with the risk of ACS depending on other risk factors.

Keywords: *gene polymorphism, ANRIL, rs4977574, acute coronary syndrome.*
