

Ассоциация полиморфизма -1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией

О.О. Кузнецова¹, С.Ю. Никулина^{✉1}, А.А. Чернова¹, В.Н. Максимов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

✉ nicoulina@mail.ru

Аннотация

В статье представлено исследование полиморфных аллельных вариантов гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (*MMP-3*) -1171 5A/6A (rs35068180) у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМ). Выявлен новый генетический предиктор развития ДКМ – аллель А и генотип 6А6А гена *MMP-3* -1171 5A/6A (rs35068180).

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизма -1171 5A/ гена *MMP-3* с ДКМ различного генеза.

Материал и методы. Основная группа обследуемых – 221 пациент с ДКМ различного генеза, средний возраст – 55,30±9,69 года. Из них группа больных с дилатацией миокарда ишемического генеза (111 человек), среди которых 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Из 221 больного у 110 пациентов не удалось верифицировать причину дилатации миокарда – идиопатическую ДКМ. В данной группе мужчин было 100 (91,5%), женщин – 10 (8,5%). Контрольная группа нашего исследования представлена 221 здоровым человеком без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов – 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные, инструментальные методы обследования, а также коронарография, при подозрении на миокардит – магнитно-резонансная томография сердца. Всем пациентам основной группы выполнили генотипирование полиморфизма -1171 5A/6A (rs35068180) гена *MMP-3* с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Среди пациентов основной группы с дилатационным ремоделированием миокарда различного генеза аллель 6А задокументирован в 65,8% случаев против 59,3% среди лиц контрольной группы, $p=0,044$. Гомозиготный генотип 6А6А гена *MMP-3* у пациентов основной группы верифицирован у 42,1% пациентов против 32,6% случаев у относительно здоровых лиц ($p=0,099$).

Заключение. В группе пациентов с ДКМ доказано преобладание аллеля 6А и генотипа 6А6А гена *MMP-3*. Предполагаем, что гомозиготность по аллелю 6А приводит к снижению активности транскрипции, изменению уровня стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1-го типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетический полиморфизм, матриксная металлопротеиназа-3.

Для цитирования: Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизма -1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы – 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией. *CardioСоматика*. 2020; 11 (3): 6–9. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200372

Original Article

Association of polymorphism -1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy

Oxana O. Kuznecova¹, Svetlana Yu. Nikulina^{✉1}, Anna A. Chernova¹, Vladimir N. Maksimov^{1,2}

¹Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ nicoulina@mail.ru

Abstract

The paper describes the investigation of matrix metalloproteinase type 3 (*MMP-3*) -1171 5A/6A gene polymorphic allele's variants (rs35068180) in patients with dilated cardiomyopathy. A allele and 6A6A genotype of *MMP-3* -1171 5A/6A gene (rs35068180) were determined as new genetic predictors of dilated cardiomyopathy development.

Aim. To study the association of polymorphism -1171 5A/ of the *MMP-3* gene with dilated cardiomyopathy of various origins.

Material and methods. The main study group comprised 221 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) of different origin. Their average age was 55.30±9.69 years. Among them there were 111 persons with DCM of ischemic origin, including 99 (89.2%) men and 12 (10.8%) women. The average age of the subjects with DCM was 51.73±9.74 years, the age of the male subgroup was

51.00±8.96 years, and the age of the female subgroup was 57.75±3.71 years. A total of 110 patients with idiopathic cardiomyopathy were included in the study. Among 221 patients, 110 persons did not demonstrated idiopathic dilated cardiomyopathy as the cause of myocardium dilation. This group comprised 100 (91.5%) male patients and 10 (8.5%) female patients. The control group of subjects (221 persons) was represented by healthy people without diseases of the cardiovascular system. The average age of control subjects was 53.6±4.8 years. We examined all patients in the main group using routine laboratory and instrumental methods, as well as coronary angiography. If myocarditis was suspected, we did an MRI of the heart. Genotyping of polymorphism -1171 5A/6A (rs35068180) of the *MMP-3* gene was performed using PCR.

Results. Among patients of the main group with dilated myocardial remodeling of various Genesis, the allele was documented in 65.8% of cases against 59.3% among the control group, $p=0.044$. The homozygous genotype of the *MMP-3* gene in patients of the main group was verified in 42.1% of patients against 32.6% of cases in relatively healthy individuals ($p=0.099$).

Conclusion. We have proved the predominance of 6A allele and 6A6A genotype of the *MMP-3* gene in the group of patients with DCM. It seems that it is homozygous 6A allele that causes a decrease in the activity of the transcription process and change in the level of stromelysin in arterial walls. This contributes to the activation of type 1 procollagenase, extracellular matrix deposition and cardiac muscle remodeling.

Key words: dilated cardiomyopathy, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase-3.

For citation: Kuznecova O.O., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Maksimov V.N. Association of polymorphism -1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (3): 6–9. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200372

ДИ – доверительный интервал

ДКМ – дилатационная кардиомиопатия

ОШ – отношение шансов

MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3-го типа

Введение

Этиология и патогенез развития дилатации миокарда изучаются активно [1]. Благодаря этому классификация кардиомиопатий динамически пополняется и уточняется [2]. Распространенность дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в разных популяциях различна. Регистрируется от 5 до 10 случаев ДКМП на 100 тыс. населения [3]. Причем в настоящее время доказано, что клинические проявления ДКМП определяются мутациями в различных генах и их композициях [4]. Одним из таких исследуемых генов является ген матриксной металлопротеиназы 3-го типа (*MMP-3*). Полиморфизм -1171 5A/6A гена *MMP-3* – это вставка/делеция А в положении 1171 в промоторе гена *MMP-3* [5]. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* определяет количественное значение MMP-3. Согласно литературным данным, MMP-3 участвует в процессах ремоделирования тканей и патологических процессах [6]. Мишенью экспрессии MMP-3 является миокард [7]. MMP-3 является активным участником деградации внеклеточного матрикса сердца, что в дальнейшем играет важную роль в ремоделировании сердечной мышцы [8]. Ряд исследователей доказали роль проколлагеназы 1 в активации MMP-3 [10].

Именно разрушение внеклеточного матрикса проколлагеназами в определенной степени способствует формированию целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13], таких как острый коронарный синдром [14, 15], атеросклероз и рестеноз [16].

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма -1171 5A/ гена *MMP-3* с дилатационной кардиомиопатией различного генеза.

Материал и методы

В исследование включили 221 больного с дилатацией миокарда ишемического генеза и идиопатической кардиомиопатией, средний возраст – 55,30±9,69 года, минимальные значения возраста – 20 лет, максимальные значения возраста – 77 лет. Среди больных – группа пациентов с дилатацией миокарда ишемического генеза (111 человек): 99 (89,2%) мужчин и 12 (10,8%) женщин. Из 221 больного у 110 пациентов не удалось верифицировать причину дилатации миокарда – идиопатическую дилатационную кардиомиопатию. В данной группе мужчин было 100 (91,5%), женщин – 10 (8,5%). Контрольная группа нашего исследования представ-

лена 221 здоровым человеком (200 мужчин и 21 женщина) без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов контрольной группы – 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные, инструментальные методы обследования, а также коронарография, при подозрении на миокардит – магнитно-резонансная томография сердца.

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для получения ДНК применяли метод фенолхлороформной экстракции. Идентификация полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* осуществлялась с помощью метода полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестриционных фрагментов [17]. Исследование выполнили в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Использовали следующие праймеры (Сибэнзим): прямой 5'-GATTACAGACATGGGTCACA-3', обратный 5'-TTTCAATCAGGACAAGACGAAGTTT-3'. Смесь для полимеразной цепной реакции объемом 25 мкл включала: трис-HCl (pH 9,0) 75 mM, (NH₄)₂ SO₄ 20 mM, Tween-20 0,01%, каждого праймера по 2 мкМ, по 0,2 mM раствора каждого из четырех dNTP, MgCl₂ 2,5 mM, 1,0 единиц Tag полимеразы, 0,5 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95°C/30 с, 52°C/30 с, 72°C/30 с – 30 циклов. Визуализация продукта длиной 120 пн проводилась после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окраски бромистым этидием. На следующем этапе к амплификату добавляли 10 ед. эндонуклеазы рестрикции MhoI (Сибэнзим). Рестрикцию проводили при 37°C не менее 8 ч. Продукт амплификации при наличии 5A аллеля разрезается на два фрагмента 97 и 23 пн. Визуализация продуктов проводилась после электрофореза в 6% полиакриламидном геле.

Пакет статистических программ Statistica v. 7.0 использован для обработки полученного материала. Распределение частот генотипов полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* в контрольной выборке соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,6977$). Маркеры гена *MMP-3* с риском развития кардиомиопатии верифицировали, используя отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Заключение об отсутствии ассоциативной связи прописывали при ОШ равном 1, ОШ бо-

Таблица 1. Анализ ассоциаций полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП и здоровых пациентов

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП (n=221)		Контроль (n=221)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	93	42,1	72	32,6	0,39
5А/6А	105	47,5	118	53,4	0,464
5А/5А	23	10,4	31	14,0	0,247
Итого	221	100,0	221	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	291	65,8	262	59,3	0,044
Аллель 5А	151	34,2	180	40,7	
Итого	442	100,0	442	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,324 [1,007–1,740]				
6А/6А	93	42,1	72	32,6	0,039
5А/6А+5А/5А	128	57,9	149	67,4	
Итого	221	100,0	221	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,504 [1,020–2,216]				

Таблица 2. Процентные соотношения анализа полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП мужчин в сравнении с группой здоровых мужчин

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, мужчины (n=199)		Контроль, мужчины (n=199)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	83	41,7	65	32,7	0,062
5А/6А	95	47,7	106	53,3	0,270
5А/5А	21	10,6	28	14,1	0,065
Итого	199	100,0	199	100,0	
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	261	65,6	236	59,3	0,067
Аллель 5А	137	34,4	162	40,7	
Итого	398	100,0	398	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,307 [0,980–1,743]				
6А/6А	83	41,7	65	32,7	0,062
5А/6А +5А/5А	116	58,3	134	67,3	
Итого	199	100,0	199	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,475 [0,980–2,220]				

Таблица 3. Итоговые данные полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП женщин и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, женщины (n=12)		Контроль, женщины (n=22)		p
	абс.	%	абс.	%	
6А/6А	3	25,0	7	31,8	0,677
5А/6А	8	66,7	12	54,5	0,494
5А/5А	1	8,3	3	13,6	0,649
Итого	12	100,0	22	100,0	0,951
Аллели	абс.	%	абс.	%	
Аллель 6А	14	58,3	26	59,1	0,677
Аллель 5А	10	41,7	18	40,9	
Итого	24	100,0	44	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969 [0,353–2,660]				
6А/6А	3	25,0	7	31,8	0,677
5А/6А+5А/5А	9	75,0	15	68,2	
Итого	12	100,0	22	100,0	
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,714 [0,146–3,485]				

лее 1 указывало на положительную ассоциативную связь аллеля или генотипа с кардиомиопатиями,

при ОШ менее 1, т.е. при отрицательной ассоциативной связи аллеля или генотипа с кардиомиопатиями верифицировали «протективный фактор» заболевания.

Данная работа одобрена Этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» от 07.2016. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации. Каждый пациент перед началом исследования подписывал добровольное информированное согласие. Проведение исследования также одобрено локальным Этическим комитетом НИИТГМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Все лица контрольной группы давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Для выявления генетической основы подверженности полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 в развитии ДКМП мы сравнивали частоту генотипов и аллелей по принципу «случай–контроль» у 221 пациента с диагнозом ДКМП и 221 условно здорового пациента (табл. 1).

Гетерозиготный генотип 5А/6А у пациентов с ДКМП верифицирован в наибольшем проценте случаев – 47,5%, гомозиготный генотип 6А/6А среди больных с ДКМП – 42,1%, редкий гомозиготный генотип 5А/5А – 10,4%. В контрольной группе максимальное количество пациентов соответствовало гетерозиготному генотипу 5А/6А – 53,4%. Соотношение гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6А/6А и гомозиготного генотипа 5А/5А по редкому аллелю получено как 32,6 и 14,0% (см. табл. 1). Таким образом, в группе пациентов с ДКМП по сравнению с группой здоровых лиц отмечается статистически значимое преобладание аллеля 6А и генотипа 6А/6А. Аллель 6А (65,8% против 59,3%, p=0,044) и генотип 6А/6А (42,1% против 32,6%, p=0,099) у пациентов с ДКМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля.

Важным моментом научного исследования является и выявление полового диморфизма в исследуемых группах, что представлено в дальнейших результатах. Процентные соотношения анализа полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП мужчин указаны в табл. 2.

Процент распространенного гомозиготного генотипа 6А/6А среди больных мужчин с ДКМП согласно результатам исследования получен как 41,7%, частоты гетерозиготного генотипа 5А/6А и редкого гомозиготного генотипа 5А/5А определены как 47,7 и 10,6% соответственно. В контрольной группе мужского пола верифицирован наибольший процент мужчин с гетерозиготным генотипом 5А/6А – 53,3%. Частоты других генотипов в группе здоровых мужчин получены в меньшем проценте случаев: гомозиготный генотип по распространенному аллелю 6А/6А – 32,7%, гомозиготный генотип 5А/5А по редкому аллелю – 14,1%. Не получены статистически значимые различия ни по одной из генотипов при сравнении пациентов основной и контрольной групп (см. табл. 2).

Итоговые данные полиморфизма 5А/6А гена ММР-3 - 1171 среди больных с ДКМП женщин и женщин контрольной группы демонстрирует табл. 3.

Соотношение генотипов в основной группе женского пола распределилось следующим образом: гетерозиготный генотип 5А/6А – 66,7%, распространенный гомозиготный генотип 6А/6А среди больных женщин с ДКМП – 25,0%, редкий гомозиготный генотип 5А/5А – 8,3%. В контрольной группе задокумен-

тировано максимальное количество лиц женского пола – носителей гетерозиготного генотипа 5А/6А – 54,5%. Число женщин контрольной группы с гомозиготным генотипом по распространенному аллелю 6А/6А – 31,8%, с гомозиготным генотипом 5А/5А по редкому аллелю – 13,6% (см. табл. 3).

Обсуждение и заключение

Согласно полученным нами данным аллель 6А (65,8% в группе больных с дилатацией миокарда различного генеза против 59,3% в группе здоровых лиц, $p=0,044$) и генотип 6А/6А (42,1% у пациентов основной группы по сравнению с 32,6%, $p=0,039$) у пациентов с ДКМП встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. Резюмируя результаты, получаем следующее: показана ассоциация аллеля 6А и генотипа 6А/6А полиморфного локуса -1171 5А/6А гена ММР-3 с ДКМП. Последовательность нуклеотидов в промоторе гена влияет на эффективность связывания регулирующих веществ. Носители разных аллелей отличаются уровнем экспрессии гена и, как следствие, уровнем белка в тканях-мишенях. У носителей аллеля 6А и генотипа 6А/6А экспрессия в миокард снижается, активируется проколлагеназа 1-го типа. Это способствует отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы. Результаты нашего исследования отличаются от результатов L. Tang и соавт. [18] в китайской популяции, которые доказали преобладание аллеля 5А гена ММР-3 у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Понятно, что данная популяция отличается от европеоидов. Таким образом, в нашем исследовании показана ассоциация аллеля 6А и генотипа 6А/6А полиморфного локуса -1171 5А/6А гена ММР-3 с ДКМП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Барт БЯ, Беневская ВФ. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция). *Терапевтический архив*. 2004; 79 (1): 12–7. [Bart BY, Benevskaya VF. Dilated cardiomyopathy in therapeutic and cardiological practice (lecture). *Therapeutic Archive*. 2004; 79 (1): 12–7 (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Кузнецова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, функциональной и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Никulina Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru

- Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: A population-based study. *Ann Intern Med* 1992; 117 (2): 117–23. DOI: 10.7326/0003-4819-117-2-117
- Startari U, Taylor MR, Sinagra G et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3 (4): 378–85.
- Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res* 2003; 92 (11): 1254–61. DOI: 10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA
- Капелько ВИ. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. *Кардиология*. 2001; 41 (6): 49–55. [Kapelko VI. Myocardial Remodeling: The Role of Matrix Metalloproteinases. *Kardiologia*. 2001; 41 (6): 49–55 (in Russian).]
- Li J, Schwimbeck PL, Tschöpe C et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res* 2002; 56 (2): 235–47. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00546-1
- Benjamin EJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. *J Investig Med* 2001; 49 (5): 381–97. DOI: 10.2310/6650.2001.33783
- Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001; 89 (3): 201–10. DOI: 10.1161/bb1501.094396
- Hunt MJ, Aru GM, Hayden MR et al. Induction of oxidative stress and disintegrin metalloproteinase in human heart end-stage failure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283 (2): L239. DOI: 10.1152/ajplung.00001.2002
- Hojo Y, Ikeda U, Ueno S et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65 (2): 71–5. DOI: 10.1253/jcj.65.71
- Mittal B, Mishra A, Srivastava A et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv Clin Chem* 2014; 64: 1–72. DOI: 10.1016/b978-0-12-800263-6.00001-x
- Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (3): 636–45. DOI: 10.1016/j.ccardiores.2005.07.015
- Гайкова ЛБ, Кукарчик ГА, Нестерова НН и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник аритмологии*. 2009; 58: 52–9. [Gaykova LB, Kukbarchik GA, Nesterova NN et al. Modern laboratory markers in determining the prognosis for acute coronary syndrome and monitoring therapy. *Journal of arrhythmology*. 2009; 58: 52–9 (in Russian).]
- Humphries SE, Martin S, Cooper J et al. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP-3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet* 2002; 66 (5–6): 343–52.
- Xu X, Wang L, Xu C et al. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (4): 259–65. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835ea3af
- Dunleavy L, Beyzade S, Ye S. Rapid genotype analysis of the stromelysin gene 5A/6A polymorphism. *Atherosclerosis* 2000; 151 (2): 587–9. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00443-3
- Tang J, Chen XF, Zhu M et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem* 2007; 40 (18): 1427–30. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.

Oxana O. Kuznecova – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020