

СОВМЕСТНОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: МОДЕЛИРОВАНИЕ СОЧЕТАННЫХ ЭФФЕКТОВ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, ВОЗРАСТА И КУРЕНИЯ И АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НИМИ

© 2017 г. Г.Ж. Осьмак* **, Д. Львов***, Б.В. Титов* **, Н.А. Матвеева* **,
О.О. Фаворова* **, А.В. Фаворов**** *****

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ,
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а;

**Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

***Эпистатика СИА, ул. Аюдею, 14-11, Рига, LV-1050, Латвия;

****Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 3;

*****Университет Джонса Хопкинса, Северный Бродвей, 550, Балтимор, Мэриленд, 21205 США

E-mail: favorov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.09.16 г.

Методами регрессионного анализа промоделировано совместное влияние неблагоприятных факторов, а именно носительства вариантов генов *CRP* (rs1130864), *IFNG* (rs2430561), *TGFB1* (rs1982073), *FGB* (rs1800788), *PTGSI* (rs3842787), возраста и курения на риск возникновения инфаркта миокарда у мужчин, а также возможное взаимодействие между этими факторами. Показано, что влияние каждого из рассматриваемых генетических факторов поодиночке на риск возникновения инфаркта миокарда сопоставимо по силе с влиянием курения, а при сочетанном носительстве двух и более генетических вариантов риск возникновения инфаркта миокарда у некурящих носителей оказывается больше, чем у курящих неносителей генетических факторов риска. Обнаружено значимое взаимодействие носительства аллеля *FGB* rs1800788*Т с возрастом, приводящее к уменьшению протективного эффекта этого аллеля по мере увеличения возраста индивида с постепенным переходом эффекта в предрасполагающий. Таким образом, показано, что ассоциацию *FGB* rs1800788*Т с риском возникновения инфаркта миокарда необходимо рассматривать исключительно в контексте взаимодействия с возрастом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, регрессионный анализ, факторы риска, моделирование сочетанных эффектов, взаимодействие.

Инфаркт миокарда (ИМ) – самая тяжелая форма ишемической болезни сердца и одна из главных причин смертности от неинфекционных заболеваний в мире [1]. По своей этиологии ИМ – комплексное (мультифакториальное) заболевание, возникновение которого зависит от совокупности факторов риска, к которым относятся факторы некорректируемые (пожилой возраст, мужской пол и наследственная предрасположенность, определяемая генетическими факторами) и факторы корректируемые (воздей-

ствие внешней среды и образ жизни), а также взаимодействие между факторами риска. Под взаимодействием мы понимаем зависимость влияния фактора риска на вероятность возникновения заболевания от уровня (градации) другого фактора риска [2]. Если такими факторами риска являются варианты генов [3], то взаимодействие называют эпистатическим. При всей трудности исследования, моделирования и интерпретации таких взаимодействий, их выявление представляется совершенно необходимым, поскольку может увеличить точность прогноза риска возникновения ИМ у конкретного индивида в определенном возрасте и способствовать повышению эффективности профилактической стратегии. Это, безусловно, внесло бы допол-

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, *TGFB1* – ген трансформирующего фактора роста бета 1, *FGB* – ген бета-цепи фибриногена, *CRP* – ген С-реактивного белка, *IFNG* – ген интерферона гамма, *PTGSI* – ген простагландин-эндопероксид-синтазы 1 (циклооксигеназы 1).

нительный вклад в тенденцию снижения заболеваемости ИМ, наблюдаемую в последнее время в США и странах Западной Европы, и способствовало распространению этой тенденции на остальные страны, к которым относятся и Россия.

ИМ характеризуется сложным менделевским типом наследования, которое может возникать в результате вклада множества генов. Ранее мы показали для русской популяции, что варианты генов, кодирующих белки системы коагуляции и воспаления, являются генетическими факторами риска ИМ и могут быть использованы в качестве маркеров его возникновения [4]. Анализ 17 генов-кандидатов, принадлежащих к этим системам, позволил выявить воспроизводимые в двух независимых выборках генетические маркеры ИМ, которыми оказались варианты генов трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGFBI*), бета-цепи фибриногена (*FGB*) и С-реактивного белка (*CRP*). Более того, с помощью разработанной нами методологии было обнаружено эпистатическое взаимодействие вариантов генов интерферона гамма *IFNG* и простагландин-эндопероксидсинтазы 1 (циклооксигеназы 1) (*PTGSI*), влияющее на риск возникновения ИМ. Для оценки индивидуального генетического риска ИМ нами была предложена [4] композитная модель, включающая в качестве предикторов варианты генов *TGFBI*, *FGB* и *CRP*, а также эпистатическое сочетание *IFNG* с *PTGSI*.

Согласно классическому международному исследованию INTERHEART [5], среди корректируемых факторов, влияющих на риск возникновения ИМ, основными являются курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточный вес и гиподинамия. При этом курение ассоциировано с другими факторами риска – стрессом [6] и пищевым поведением [7], в частности, с употреблением алкоголя [8] и кофеина [9]. Более того, курение способствует развитию таких факторов риска ИМ, как гипертензия [10], дислипидемия [11] и диабет [12], и является общей главной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие таких множественных связей с другими факторами риска послужило основанием считать курение главным корректируемым фактором риска ИМ [13] и позволяет приближенно рассматривать его как интегральный показатель неблагоприятного воздействия окружающей среды на индивида. Исходя из сказанного, анализ совместного влияния курения и носительства генетических факторов риска ИМ на вероятность возникновения заболевания приобретает особое значение для прогноза и понимания

патогенеза в контексте взаимодействий между генетическими и корректируемыми факторами риска ИМ.

Известно, что риск возникновения ИМ увеличивается с возрастом. В последнее время начали появляться исследования, свидетельствующие о разной значимости генетических факторов риска возникновения полигенных заболеваний в разных возрастных группах, т.е. о существовании взаимодействий между генетическими факторами риска и возрастом индивида. Так, была показана зависящая от возраста модификация эффектов генетических вариантов на регуляцию давления крови [14,15] и уровень липидного обмена [16].

Совместное влияние на риск возникновения ИМ генетических факторов, возраста и курения показано нами для исследуемой группы в работе [17], однако вопрос о взаимодействии между этими факторами мы не рассматривали. Целью настоящей работы является выявление взаимодействий между неблагоприятными факторами риска ИМ: носительством вариантов генов, возрастом индивида и курением как основным фактором риска внешней среды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали экспериментальные данные по геномному типированию полиморфных участков 1444C>T гена *CRP* (rs1130864), 874A>T гена *IFNG* (rs2430561), 869T>C гена *TGFBI* (rs1982073) –249C>T гена *FGB* (rs1800788) и 50C>T гена *PTGSI* (rs3842787), полученные нами ранее [4] для 220 больных ИМ и 197 индивидов группы сравнения без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, все мужчины, русские по этнической принадлежности, жители Республики Башкортостан (Россия). Для моделирования взаимодействий между факторами риска мы использовали предложенную в работе [4] композитную генетическую модель, включающую носительство аллеля *FGB* rs1800788*Т, генотипов *TGFBI* rs1982073*ТТ, *CRP* rs1130864*ТТ, и биаллельного сочетания *IFNG* rs2430561*А + *PTGSI* rs3842787*Т, а также клинические характеристики включенных в исследование больных, описанные нами ранее [17].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения SPSS 23 для MacOS. Влияния факторов риска возникновения ИМ и их взаимодействия на вероятность возникновения заболевания моделировали с использованием метода логистической регрессии с пошаговым включением переменных. При расчетах в уравнение регрессии

Таблица 1. Коэффициенты уравнения логистической регрессии для комплексной модели оценки индивидуального риска возникновения ИМ у мужчин в зависимости от носительства аллелей риска, возраста и курения как предикторов

Предиктор	Коэффициент уравнения регрессии (значение константы)	P_w^{**}
Композитный генетический маркер*	4,311	$7,7 \cdot 10^{-8}$
Возраст	0,085	$2,8 \cdot 10^{-8}$
Курение	1,361	$6,8 \cdot 10^{-7}$
Константа	(-13,394)	$3,2 \cdot 10^{-3}$

Примечание. * – Композитный генетический маркер включает носительство *FGB* rs1800788*Т, *TGFBI* rs1982073*ТТ и *CRP* rs1130864*ТТ и эпистатического сочетания *IFNG* rs2430561*А + *PTGSI* rs3842787*Т (2); ** – здесь и далее P_w – величина статистической значимости p по критерию Вальда.

включали те переменные, коэффициенты при которых отличались от нуля при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию Вальда. За вероятность возникновения ИМ принимали значение, возвращаемое логистической функцией, при этом для получения релевантных оценок вероятности в условиях смещенной выборки проводили коррекцию константы, как описано в работе [18] с учетом данных ВОЗ [19] о стандартизированной по возрасту смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 100000 человек среди мужского населения Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для моделирования методом логистической регрессии влияния генетических факторов риска, курения и возраста на вероятность возникновения ИМ у мужчин нами получена комплексная модель предсказания индивидуального риска (табл. 1). Видно, что все три предиктора имеют коэффициенты уравнения регрессии, характеризующиеся уровнем значимости $P_w < 10^{-6}$. Они были включены в модель для дальнейшего анализа взаимодействий.

На основе регрессионной модели, представленной в табл. 1, мы провели визуализацию влияния генетических вариантов и курения на возрастную динамику риска возникновения ИМ у мужчин (рис. 1). На этом рисунке представлены полученные с помощью моделирования теоретические зависимости вероятности возникновения ИМ от возраста индивида в период от 35 до 85 лет при носительстве различного набора генетических факторов риска у некурящих мужчин в сравнении с курящими, не несущими рассматриваемые генетические факторы риска. Приведенные для сравнения теоретические кривые для некурящих носителей лежат ниже уровня популяционного риска для приведенного диапазона возрастов. Среди не-

курящих мужчин, носителей того или иного генетического фактора риска поодиночке (рис. 1а), наиболее существенный вклад в вероятность возникновения ИМ вносит носительство варианта *CRP* rs1130864*ТТ, которое приводит к превышению индивидом уровня популяционного риска на один год раньше, чем у курящих индивидов без генетических факторов риска. Носительство парных сочетаний варианта *CRP* rs1130864*ТТ с вариантами генов *FGB* rs1800788*Т или *TGFBI* rs1982073*ТТ может, согласно модели, привести к развитию ИМ у некурящих мужчин уже на шесть лет раньше, чем у курящих мужчин без этих генетических факторов риска (рис. 1б). Носительство любых тройных сочетаний генетических факторов риска (рис. 1в) приводит к еще более раннему развитию ИМ; при этом наиболее благоприятным оказывается сочетание *CRP**ТТ rs1130864 + *IFNG* rs2430561*А + *PTGSI* rs3842787*Т, которое может привести к развитию ИМ у некурящих в среднем на девять лет раньше по сравнению с курящими индивидами без генетических факторов риска. Маловероятный гипотетический вариант – одновременное носительство всех пяти генетических факторов риска – привело бы у некурящих мужчин к развитию ИМ на 14 лет раньше, чем у курящих мужчин без генетических факторов риска. Таким образом, проведенное моделирование показывает, что носительство генетических факторов риска приводит к снижению возраста превышения индивидом популяционного риска возникновения ИМ на 1–14 лет в зависимости от набора этих факторов, в сравнении с ожидаемым возрастом возникновения ИМ у курящих индивидов без генетических факторов риска.

Для анализа взаимодействий генетических факторов риска с курением и с возрастом мы включали в уравнение регрессии попарные произведения соответствующих предикторов. Зна-

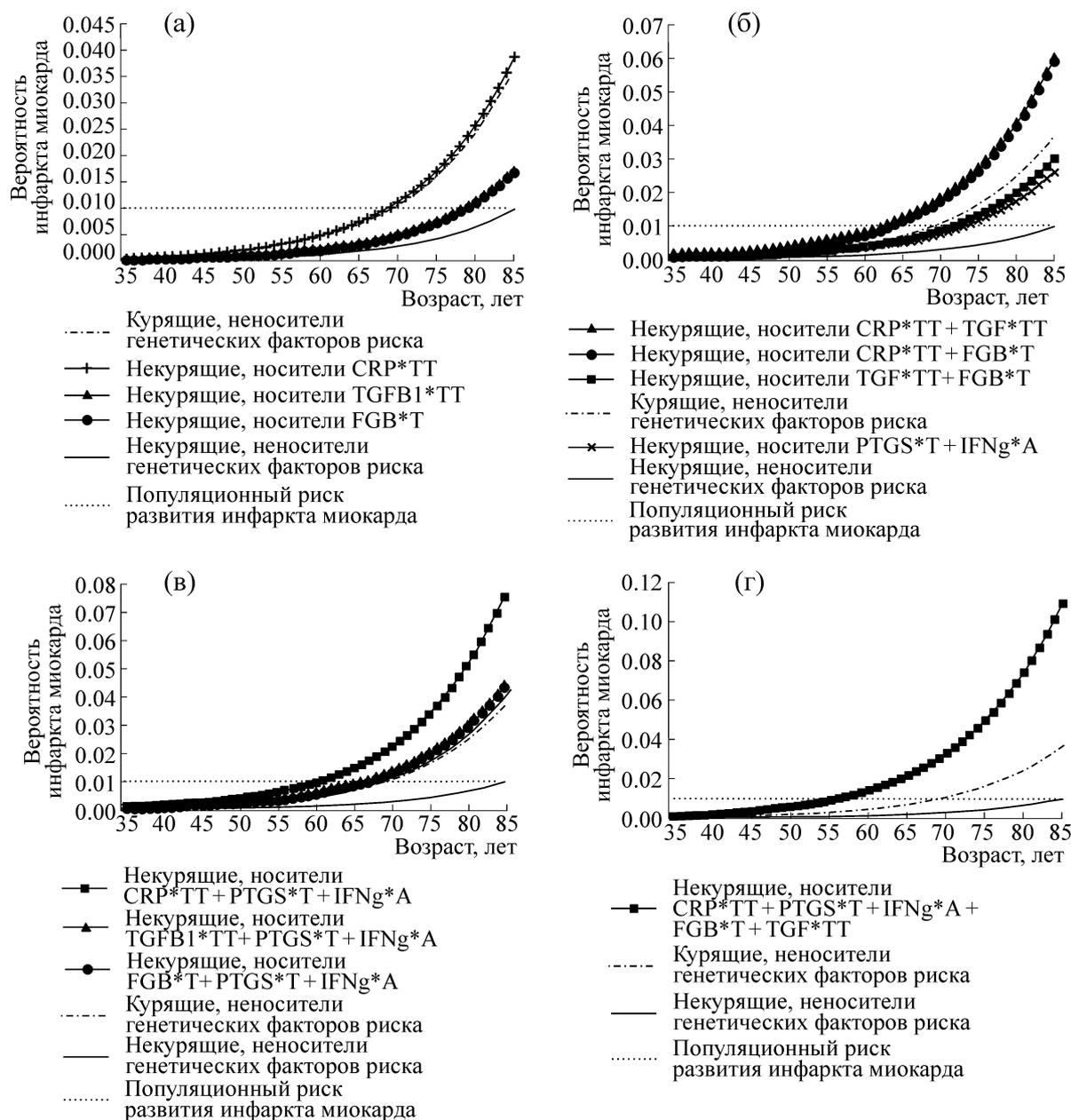


Рис. 1. Теоретическая возрастная динамика риска возникновения ИМ у некурящих мужчин в зависимости от носительства различного набора отдельных генетических факторов риска в сравнении с курящими мужчинами, не несущими рассматриваемые генетические факторы риска. Модели построены для случаев носительства одиночных генетических факторов риска (а), их парных сочетаний (б), тройных сочетаний (в) и носительства композитного генетического маркера (все пять генетических факторов риска) (г).

чимое отличие коэффициента при таком произведении от нуля свидетельствует в рамках этой модели о наличии взаимодействия; взаимодействие ($p_w = 0,013$) обнаружено только между вариантом гена *FGB* rs1800788*T и возрастом (табл. 2).

Мы проанализировали эффекты найденного взаимодействия, используя значение отношения шансов [20] как меру влияния предикторов на

вероятность заболевания. Исходя из данных табл. 2, при изменении возраста носителей *FGB**T на один год отношение шансов изменяется в $\exp(0,078 + 0,056) = 1,14$ раз, а для носителей варианта *FGB**T – в $\exp(0,056) = 1,06$ раз. Другими словами, у носителей *FGB**T вероятность возникновения ИМ растет на 2% в год быстрее, чем у носителей *FGB**T (носители генотипа CC). При этом абсолютное

Таблица 2. Коэффициенты уравнения логистической регрессии при проверке гипотезы о наличии взаимодействия между предикторами – носительством аллеля *FGB*Т* и возрастом у мужчин

Предиктор	Коэффициент уравнения регрессии (значение константы)	p_w
Носительство <i>FGB*Т</i>	-3,173	0,036
Возраст	0,056	0,001
Взаимодействие между носительством <i>FGB*Т</i> и возрастом	0,078	0,013
Константа	(-2,827)	0,001

значение коэффициента при переменной *FGB*Т* в 24 раза меньше, чем сумма коэффициентов при членах «Взаимодействие между носительством *FGB*Т* и возрастом» и «Возраст», и, значит, до 24 лет носительство *FGB*Т* обладает протективным эффектом (значение отношения шансов < 1). Поскольку абсолютное значение коэффициента при переменной *FGB*Т* в 41 раз больше, чем при положительном коэффициенте предиктора «Взаимодействие между носительством *FGB*Т* и возрастом», у носителей *FGB*Т* в возрасте около 41 года оценка отношения шансов становится равной оценке для носителей этого аллеля. Другими словами, приблизительно до 40 лет носительство аллеля *FGB*Т* ассоциировано с пониженным, а после 40 лет – с повышенным риском возникновения ИМ относительно носителей генотипа СС.

Для визуализации взаимодействия между носительством *FGB rs1800788*Т* и возрастом для всех индивидов исследуемой выборки была рассчитана вероятность ИМ на основании представленной в табл. 1 регрессионной модели.

Для носителей и неносителей аллеля *FGB rs1800788*Т* построены графики зависимости вероятности возникновения ИМ от возраста индивида (рис. 2). Видно, что после 40 лет у носителей *FGB rs1800788*Т* резко увеличивается вероятность возникновения ИМ, что согласуется с описанным выше взаимодействием (табл. 2). Также обращает на себя внимание, что после 60 лет в группе низкого риска (вероятность возникновения ИМ $< 0,01$) отсутствуют носители *FGB rs1800788*Т*, а в группе высокого риска отсутствуют носители генотипа *FGB rs1800788*СС*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для анализа совместного влияния исследуемых факторов риска на возникновение ИМ мы построили комплексную модель, с помощью которой оценивали влияние носительства генетических вариантов риска и курения на возрастную динамику возникновения ИМ у мужчин. Обнаружено, что каждый из рассматри-

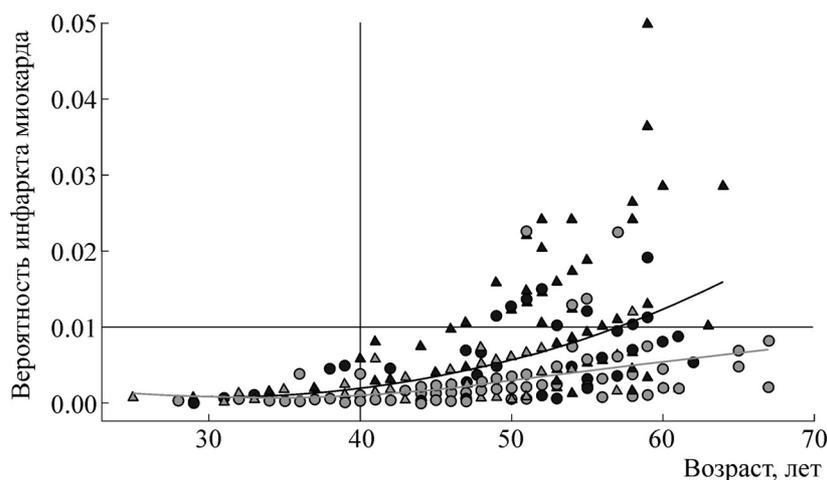


Рис. 2. Наблюдаемая возрастная динамика риска возникновения ИМ у мужчин в зависимости от носительства аллеля *FGB rs1800788*Т* (треугольник) и альтернативного генотипа СС (кружок). Большие ИМ обозначены черным цветом, а индивиды из группы сравнения – серым цветом. Горизонтальная линия соответствует популяционному риску (вероятность возникновения ИМ = 0,01). Вертикальная линия соответствует возрасту, после которого носительство аллеля *FGB*Т* перестает быть ассоциированным с пониженным риском возникновения ИМ.

ваемых неблагоприятных генетических факторов поодиночке оказывает влияние на риск возникновения ИМ, сопоставимое по силе с влиянием курения, а при сочетанном носительстве нескольких генетических вариантов риск возникновения ИМ оказывается больше, чем у курящих неносителей генетических факторов риска. При этом значимого взаимодействия между носительством генетических вариантов и курением обнаружено не было, что говорит о независимой и существенной роли рассмотренных нами генетических факторов риска в развитии ИМ наравне с таким сильным фактором, как курение. Разумеется, наше наблюдение об отсутствии взаимодействия принятых в рассмотрение вариантов генов с курением не может быть экстраполировано на другие генетические факторы.

При анализе взаимодействия генетических факторов риска ИМ и возраста нами на основе статистических наблюдений сделан вывод о значимом взаимодействии между носительством *FGB* rs1800788*Т и возрастом. Механизм этого взаимодействия остается неизвестным; мы даже не знаем, влияет ли носительство *FGB* rs1800788*Т на характер связи возраста с ИМ или, напротив, возраст влияет на связь этого варианта с риском возникновения заболевания. Как бы то ни было, мы наблюдаем, что с возрастом происходит качественное изменение эффекта и относительное возрастание риска возникновения ИМ у носителей *FGB* rs1800788*Т по сравнению с неносителями. В результате, согласно модели, к 23 годам *FGB* rs1800788*Т перестает оказывать протективный эффект, а к 40 годам риск возникновения ИМ у носителей *FGB* rs1800788*Т «догоняет» таковой у неносителей генетического варианта и становится все более значимым с течением лет. Хотя мы не можем распространять границы возрастных эффектов, найденные в рамках настоящего исследования, на всю генеральную совокупность, видно, что влияние носительства *FGB* rs1800788*Т на возникновение ИМ в различных возрастах существенно различается, вплоть до противоположного эффекта.

Этим можно объяснить противоречивость результатов ряда опубликованных ранее исследований, в которых анализировали ассоциации между вариантами *FGB* rs1800788 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [21–23].

ВЫВОДЫ

Показана независимая и сопоставимая по силе с воздействием курения роль каждого из рассмотренных нами генетических факторов

риска в возникновении ИМ. Действительно, носительство поодиночке вариантов генов *CRP* (rs1130864), *IFNG* (rs2430561), *TGFB1* (rs1982073) или сочетания *FGB* (rs1800788) + *PTGSI* (rs3842787) оказывает близкое к эффекту курения влияние на риск возникновения ИМ у мужчин, а при сочетанном носительстве двух и более генетических вариантов риск возникновения ИМ у некурящих носителей оказывается больше, чем у курящих неносителей генетических факторов риска.

Согласно результатам моделирования, проведенного в настоящем исследовании, носительство аллеля *FGB* rs1800788*Т ассоциировано с риском возникновения ИМ исключительно в контексте его взаимодействия с возрастом и, по всей видимости, способствует ранней декомпенсации накопленных возрастных изменений. Хотя вопрос о природе взаимодействия *FGB* rs1800788*Т и возраста остается открытым, сам факт обнаружения взаимодействия между генетическим фактором и возрастом расширяет представление о путях реализации генетической предрасположенности к ИМ и может способствовать лучшему пониманию его патогенеза.

Авторы благодарят Р.М. Барсову, Н.Г. Кукаву, О.Е. Мустафину, Т.Р. Насибуллину, М.Я. Руду и Р.М. Шахновича за плодотворное сотрудничество при получении экспериментальных данных, которые были использованы для моделирования сочетанных эффектов факторов риска ИМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-14-10251).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Roberts, *Circ. Res.* **114** (12), 1890 (2014).
2. L. Engqvist, *Anim. Behav.* **70** (4), 967 (2005).
3. H. J. Cordell, *Nat. Rev. Genet.* **10** (6), 392 (2009).
4. R. M. Barsova, D. Lvovs, B. V. Titov, et al., *PLoS ONE* **10** (12) (2015).
5. S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu, et al., *Lancet* **364** (9438), 937 (2004).
6. P. Perdikaris, E. Kletsiou, E. Gymnopoulou, and V. Matziou, *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7** (5), 2362 (2010).
7. J. E. Cade and B. M. Margetts, *J. Epidemiol. Community Health* **45** (4), 270 (1991).
8. J. D. Leon, D. M. Rendon, E. Baca-Garcia, et al., *Alcohol* **42** (3), 252 (2007).
9. R. C. Klesges, J. W. Ray, and L. M. Klesges, *J. Subst. Abuse* **6** (4), 407 (1994).
10. P. Primatesta, E. Falaschetti, S. Gupta, et al., *Hypertension* **37** (2), 187 (2001).

11. X. J. Tan, G. P. Jiao, Y. J. Ren, et al., *J. Clin. Lab. Anal.* **22** (3), 159 (2008).
12. S. A. Chang., *Diabetes Metab. J.* **36** (6), 399 (2012).
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53012>.
14. J. Simino, G. Shi, J. C. Bis, et al., *Am. J. Hum. Genet.* **95** (1), 24 (2014).
15. J. Simino, R. Kume, A. T. Kraja, et al., *Atherosclerosis* **235** (1), 84 (2014).
16. B. H. Shirts, S. J. Hasstedt, P. N. Hopkins, and S. C. Hunt, *Atherosclerosis* **217** (1), 139 (2011).
17. Г. Ж. Осьмак, Н. А. Матвеева, Б. В. Титов и др., *Кардиология* (принята в печать).
18. A. J. Scott and C. J. Wild, *J. Roy. Stat. Soc. B* **48** (1986).
19. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
20. M. J. Bland and D. J. Altman, *Brit. Med. J.* **320** (7247), 1468 (2000).
21. R. C. Kotzé, C. Nienaber-Rousseau, Z. De Lange, et al., *Brit. J. Haematol.* **168** (1), 102 (2015).
22. Б. В. Титов, Р. М. Барсова, М. Ю. Мартынов и др., *Молекуляр. биология* **46** (1), 93 (2011).
23. E. V. Theodoraki, T. Nikopentis, J. Suhorutsenko, et al., *BMC Med. Genet.* **11** (1), 1 (2010).

Joint Effect of Risk Factors on the Occurrence of Myocardial Infarction: Simulation of Combined Effects of Carriership of Genetic Variants, Age and Smoking and Analysis of Their Interaction

G.J. Osmak* **, D. Lvovs*, B.V. Titov* **, N.A. Matveeva* **, O.O. Favorova* **, and A.V. Favorov**** *******

*Russian Cardiology Scientific and Production Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3-ya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

***Epistatica SIA, Audēju iela 14/11, Rīga, LV-1050, Latvija

****Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, ul. Gubkina 3, Moscow, 119991 Russia

*****Johns Hopkins University, 550 N Broadway, Baltimore, MD 21205, USA

A regression analysis method was used to model the joint effect of risk factors, namely carriership of genetic variants *CRP* (rs1130864), *IFNG* (rs2430561), *TGFBI* (rs1982073), *FGB* (rs1800788), *PTGSI* (rs3842787), age and smoking on myocardial infarction in men, and possible interaction of these factors. It was shown that the influence of each of genetic factors on the risk of myocardial infarction is comparable with effects of smoking, while the risk of myocardial infarction is higher for non-smokers carrying two or more genetic risk variants than for smokers, who do not carry genetic risk factors. A significant interaction effect was found between the carriership of *FGB* rs1800788*T allele and age, resulting in a decrease in the protective effect of this allele with increasing age, with a gradual transition of this allele effect to predisposing risk factor. Thus, the association of *FGB* rs1800788*T with risk of the occurrence of myocardial infarction should be considered only in the context of interaction with the age.

Key words: myocardial infarction, regression analysis, risk factors, modeling of combined effects, interaction