

10. Bishop T. Analysis of multifactorial disease / T. Bishop, P. Sham // BIOS Ltd. - 2000. - P.345.
11. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys / K. Hotta [et al.] // Diabetes. - 2001. - V. 50. - P. 1126-1133.
12. Diabetes mellitus. General information. Diabetes statistics // NIH publications. - 1998. - P. 96-3926.
13. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk

- of type 2 diabetes in the Japanese population / K. Hara [et al.] // Diabetes. - 2002. 51:536-540.
14. Single Nucleotide Polymorphisms in the Proximal Promoter Region of the Adiponectin (APM1) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in Swedish Caucasians / F. Gu. Harvest // Diabetes. - 2004. 53 (Suppl. 1):S31-S35.
15. Kadowaki T. Adiponectin and Adiponectin Receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // Endocrine Reviews. - 2005. - V. 26. - P. 439-451.
16. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin / N. Ouchi [et al.] // Circulation. - 1999. - V. 100. - P. 2473-2476.

17. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease / G.M. Reaven // J Clin Endocrinol Metab. - 2003;88:2399-2403.
18. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians / Vasseur F. [et al.] // Hum. Molec. Genet. - 2002. 11: 2607-2614.
19. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action / A. H. Berg [et al.] // Nat. Med. - 2001. - V.17. - P.947-953.

Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.Л. Арьев ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИО- ТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ACE I/D) И ГЕНА БЕЛКА-ПЕРЕНОСЧИКА ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА (CETP D442G) У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЯКУТИИ

УДК: 575.113.1:616.379-008.64(=512.157)

Изучена ассоциация I/D полиморфизма гена ACE и D442G гена CETP в группе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старших возрастных групп с национальностью, возрастом, полом больных, а также с клиническими проявлениями ИБС. В результате анализа I/D полиморфизма гена ACE выявлена ассоциация генотипа II с перенесенным инфарктом миокарда (ПИМ) (Q-негативным), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (с признаком Соколова-Лайона), синдромом слабости синусового узла (СССУ) и с высоким функциональным классом (ФК) стенокардии. Выявлена связь генотипа II с возрастом больных. Среди мужчин достоверно чаще, чем среди женщин, выявляются носители генотипа DD. При изучении полиморфизма D442G гена CETP носители этого генотипа достоверно чаще встречаются среди якутов, чем среди лиц некоренной национальности. Не обнаружено связи между генотипом D442G гена CETP и наличием ЭКГ-признаков ГЛЖ.

Ключевые слова: ИБС, пожилой возраст, старческий возраст, долгожители, полиморфизм, ген ангиотен-превращающий, ген белка-переносчика эфиров холестерина.

The authors have studied I/D polymorphism of ACE gene and CETP D442G gene in group of senior patients with coronary heart disease in regard to nationality, age, sex and coronary heart disease clinical manifestations. Having analyzed ACE I/D gene polymorphism the authors found out the association of genotype II with old myocardial infarction (OMI) (Q-negative), left ventricle hypertrophy (LVH) (with Sokolov-Lyon sign), sick sinus syndrome (SSS) and with a high angina functional class (AFC).

Keywords: coronary heart disease, elderly age, senile age, long-livers, polymorphism, angiotensin converting enzyme gene, cholesteryl ester transfer protein gene.

Введение. С постарением населения планеты увеличивается частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС, на долю которой приходится 75% всех смертей среди лиц старше 65 лет [1, 7]. Акберов Р.Ф. и соавт. [3] предполагают, что генетическая предрасположенность к возникновению атеросклероза проявляется лишь при присоединении усугубляющих влияний внешней среды. ИБС является генетически гетерогенным заболеванием и в большинстве случаев характеризуется мультифакторным типом наследования [5]. Для изучения

наследственной предрасположенности к атеросклерозу, в частности ИБС, проводят анализ генов. Известно около 10 генов-кандидатов атеросклероза и ИБС, среди них наиболее изучен ген АПФ [10]. АПФ – ведущий фактор ренин-ангиотензиновой системы организма. Частота генотипов и аллелей гена АПФ значительно отличается в разных популяциях. Наиболее низкая частота аллеля D и генотипа DD на Востоке – в Японии и Китае, выше – в странах Западной Европы и США [2], и это коррелирует с частотой распространенности атеросклероза и ИБС среди населения этих стран. Благодаря изучению мутации гена белка-переносчика эфиров холестерина (CETP) стало известно о взаимосвязи между его активностью, содержанием ХС ЛПВП и риском сердечно-сосудистых событий [9]. Мутации гена CETP, которые приводят к снижению синтеза этого белка, хорошо изучены в японской популяции [6, 8].

Одна из мутаций гена CETP выявлена в 15-м экзоне. Её следствием является замена в 442-й позиции аминокислотной последовательности D-аланина на глицин (D442G).

Цель исследования – поиск генетических ассоциаций: полиморфных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D) и гена белка-переносчика эфиров холестерина (CETP D442G) в группе больных ИБС старших возрастных групп некоренной национальности и якутов, проживающих в Якутии.

Материал и методы исследования. Было обследовано 272 больных ИБС в возрасте 60 лет и старше некоренной национальности (n=111) и якутов (n=161), мужчин (n=151) и женщин (n=121). Возраст больных в среднем составил 77,2±0,5 года. Все больные прошли лечение и обследование в отделении кардиологии Гериатрического центра г. Якутска. Для выявления воз-

АРХИПОВА Наталья Спартаковна – врач-кардиолог, м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, nati8692@mail.ru, **ПОПОВА Елена Капитоновна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. Аммосова; **ГРИГОРЬЕВА Лена Валерьевна** – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **АРЬЕВ Александр Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Санкт-Петербургской МАПО.

растных различий больные были разделены на три возрастные группы: от 60 до 74 лет (пожилой возраст, $n=115$), 75–86 лет (старческий возраст, $n=113$) и 90 лет и старше (долгожители, $n=44$). На проведение исследования от всех больных было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике при ЯНЦ КМП СО РАМН. Диагноз ИБС верифицирован на основании учета жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных электрокардиограмм (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ и изучения медицинской документации больного. Образцы ДНК получены из лимфоцитов периферической крови с использованием метода фенол-хлороформной экстракции. Анализ полиморфизма *I/D* гена ACE и *D442G* гена CYP2D6 проводился методом полимеразной цепной реакции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g -критерия Пирсона, rs -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости генотипа *DD* при анализе *I/D* полиморфизма гена ACE составила 18,8% ($n=51$), *DI* – 43,0% ($n=117$), *II* 38,2% ($n=104$). Достоверных различий в частоте распределения генотипов *DD*, *DI*, *II* у лиц некоренной национальности ($n=111$) и у якутов ($n=161$) мы не выявили ($\chi^2=4,00$; $p>0,10$). Не обнаружили достоверных различий и в частоте распределения генотипов *DD*, *DI*, *II* по возрастным группам: пожилой возраст ($n=115$), старческий возраст ($n=113$) и долгожители ($n=44$) ($\chi^2=2,23$; $p>0,10$); пожилой, старческий возраст

Таблица 1
Частота генотипов *DD*, *I/D* и *II* гена ACE у больных ИБС старших возрастных групп ($n=272$) и их связь с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка

Признаки ГЛЖ	Частота генотипов						χ^2	p
	<i>DD</i> (n=51)		<i>DI</i> (n=117)		<i>II</i> (n=104)			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
Соколова-Лайона	7	13,7	16	13,7	25	24,0	4,73	=0,092
Корнельский вольтажный	18	20,5	37	42,0	33	37,5	0,25	>0,10
Губнера-Унгерлейдера	1	11,1	6	66,7	2	22,2	2,12	>0,10

Таблица 2
Частота генотипов *DD*, *I/D* и *II* у больных ИБС старше 60 лет ($n=272$) и их связь с блокадой передней ветви левой ножки, CCCU и стенокардией напряжения ФК 3

Признаки	Частота генотипов						χ^2	р
	<i>DD</i> (n=51)		<i>DI</i> (n=117)		<i>II</i> (n=104)			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
ПБПВ ЛН	4	7,8	2	1,7	1	1,0	7,08	=0,029
СССУ	0	0	2	1,7	7	6,7	6,49	=0,038
СН ФК 3	4	7,8	20	17,1	27	26,0	7,74	=0,021

($n=228$) и долгожители ($n=44$) ($\chi^2=1,66$; $p>0,10$). Однако замечено, что частота генотипа *II* с возрастом уменьшается: в пожилом возрасте – 45,2% ($n=47$), в старческом – 41,3% ($n=43$) и в возрасте от 90 лет и старше 13,5% ($n=14$). Ранее отмечалось [4], что в старческом возрасте риск летальности у носителей генотипа *II* с острым коронарным синдромом увеличивается вдвое по сравнению с носителями генотипа *DD*. Учитывая результаты исследования вышеупомянутых авторов и наши, можно предположить, что генотип *II* гена ACE у больных ИБС после 75 лет играет роль негативного фактора в отношении прогноза течения основного заболевания. Отмечены различия между мужчинами и женщинами в частоте гомозиготного генотипа при сравнении носителей гомо- и гетерозиготных генотипов *DD*, *DI*, *II*. Частота генотипа *DD* у мужчин ($n=35$, или 23,2%) несколько выше, чем у женщин ($n=16$, или 13,2%) ($\chi^2=5,23$; $p=0,072$). Если сравнить мужчин и женщин, носителей генотипов *DD* и *DI*, то можно отметить, что носители генотипа *DD* достоверно чаще встречаются среди мужчин ($n=35$, или 68,6%), чем среди женщин ($n=16$, или 31,4%) ($\chi^2=5,23$; $p=0,021$). Вероятно, это можно объяснить ассоциацией генотипа *DD* с повышенным риском ССЗ, которому чаще подвержены мужчины, чем женщины [11].

Особый интерес представляет наличие связи между ГЛЖ и полиморфизмом гена АПФ, который является одним из генов-кандидатов, способствующих процессу гипертрофии миокарда. В нашем исследовании обнаружена несколько более высокая связь признака Соколова-Лайона с генотипом *II* ($n=25$, или 24,0%), чем с

генотипом *DD* ($n=7$, или 13,7%) и *DI* ($n=16$, или 13,7%) ($\chi^2=4,73$; $p=0,092$). При этом отсутствовала ассоциация других изученных ЭКГ-признаков ГЛЖ (Корнельского вольтажного и Губнера-Унгерлейдера) с гомо- и гетерозиготными генотипами гена ACE (табл. 1).

Выявлена статистически значимая связь генотипа *DD* с полной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса, генотипа *II* с CCCU и стенокардией напряжения ФК III (табл. 2).

При сравнении групп носителей генотипов *DD* и *II* выявлены различия в частоте *I/D* полиморфизма гена ACE в зависимости от наличия в анамнезе ПИМ (Q-негативного), от ФК стенокардии и стенокардии напряжения ФК II в момент обследования.

Как видно из табл. 2, у носителей генотипа *II* достоверно чаще встречается высокий ФК стенокардии и имеется несколько более высокая частота ПИМ (Q-негативного) ($\chi^2=3,00$; $p=0,080$), по сравнению с группой носителей генотипа *DD*.

В группе якутов в отличие от лиц некоренной национальности, выявлена тенденция к более частому выявлению генотипов *II*, чем *DI* (табл. 3).

Таблица 3
Частота выявления *I/D* и *II* генов ACE у якутов старше 60 лет, имеющих ИБС ($n=161$)

Генотипы	n	Генотипы и II				χ^2	p
		отсутствуют		имеются			
		абс.	отн., %	абс.	отн., %		
DI	117	54	46,2	63	53,8	3,58	=0,056
II	104	35	33,7	69	66,3		

Примечание: $\chi^2=0,13$; $p=0,056$.

Если в общей группе больных у носителей генотипа II была прослежена лишь некоторая предрасположенность к развитию ГЛЖ (судя по признаку Соколова-Лайона), то в группе якутов (но не в группе больных некоренной национальности) у носителей генотипа DI достоверно чаще наблюдалось ремоделирование миокарда. В обеих группах ГЛЖ более четко отражалась с помощью признака Соколова-Лайона, чем при использовании двух других изученных ЭКГ-признаков ГЛЖ (табл. 4).

Проведено изучение частот генотипов D442G полиморфизма гена CETP у 288 (83,4%) из 354 больных ИБС старше 60 лет. Выявлено достоверное различие в частоте распределения генотипа DG в группах лиц некоренной национальности (n=6, или 5,2%) и якутов (n=28, или 16,3%) ($\chi^2=8,21$; $p=0,004$). По частоте распределения генотипа DD статистически значимых различий не выявлено (табл. 5).

У 254 из 288 пациентов (88,2%) выявлен гомозиготный генотип DD, доля гетерозигот D442G гена CETP составила 11,8%. Частота носителей генотипа DG среди якутов была достоверно выше, чем в группе лиц некоренной национальности (см. табл. 5).

Достоверных различий в частоте распределения генотипов DD, DG по возрастным группам не выявлено ($\chi^2=1,79$; $p>0,10$). Не обнаружено достоверных различий и в частоте распределения генотипов DD, DG у мужчин (n=159) и женщин (n=129) ($\chi^2=1,41$; $p>0,10$).

Не выявлено статистически значимой связи частот генотипов D 442G с ЭКГ-признаками ГЛЖ: Соколова-Лайона ($\chi^2=0,02$; $p>0,10$), Корнельским вольтажным ($\chi^2=0,09$; $p>0,10$) и Губнера-Унгерлейдера ($\chi^2=0,01$; $p>0,10$). При определении связи генотипов D442G гена CETP с инфарктом миокарда обнаружено, что у носителей генотипа DG по сравнению с носителями генотипа DD имеется тенденция к большей предрасположенности к ранее перенесенному инфаркту миокарда ($\chi^2=3,66$; $p=0,053$) – в 2,1 раза (12,6% и 26,5% соответственно) и к нестабильной стенокардии ($\chi^2=3,21$; $p=0,070$).

Выводы

1. Выявлена ассоциация генотипа II с возрастом больных, с одним из ЭКГ-признаков ГЛЖ (Соколова-Лайона) (в группе больных некоренной национальности и якутов), ПИМ (Q-негативным), СССУ и высоким ФК стенокардии.
2. В группе якутов выявлена тенденция к более частому выявлению носителей генотипа II и ассоциация генотипа DI с одним из ЭКГ-признаков

Таблица 4

Частота генотипов I/D и II гена ACE у якутов старше 60 лет (n=161) и их связь с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка

ЭКГ-признаки ГЛЖ	Частота генотипов							
	DD (n=51)		DI (n=117)		II (n=104)			
	абс.	отн.,%	абс.	отн.,%	абс.	отн.,%		
Соколова-Лайона	0	0	101	86,3	79	76,0	3,91	=0,046
Корнельский вольтажный	0	0	37	31,6	33	31,7	0,01	>0,10
Губнера-Унгерлейдера	0	0	6	5,1	2	1,9	0,83	>0,10

ГЛЖ – признаком Соколова-Лайона.

3. Среди мужчин достоверно чаще, чем среди женщин, выявляются носители генотипа DD.

4. Частота носителей генотипа DG среди якутов достоверно выше, чем среди лиц некоренной национальности.

5. Выявлено, что у носителей генотипа DG перенесенный ранее инфаркт миокарда (без патологического Q по ЭКГ) и нестабильная стенокардия развиваются несколько чаще, чем у носителей генотипа DD.

6. Не выявлено связи частот генотипов D442G с ЭКГ-признаками ГЛЖ.

Таким образом, в результате анализа полиморфизма I/D гена ACE выявлено, что носительство генотипа II играет неблагоприятную роль в отношении прогноза ССЗ у больных ИБС старших возрастных групп. В отношении генотипа DG гена CETP для определения его роли в прогнозе ССЗ необходимо проведение дополнительного анализа ассоциации с факторами риска ИБС.

Литература

1. Воробьев П.А. Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте / П.А.Воробьев, С.Г.Горохова // Клиническая геронтология. – 2002. – № 7. – С. 28–33.
2. Vorob'ev P.A. Coronary heart disease in old people / P.A. Vorob'ev, S.G. Gorokhova // Clinical gerontology. – 2002. – № 7. – С. 28–33.
3. Полиморфизм (типа вставка/отсутствие вставки) гена ангиотензинпревращающего фермента и риск сердечнососудистых и почечных заболеваний / Т. Кузнецова [и др.] // Кардиология. – 1998. – Т. 39, № 7. – С. 61–75.
4. Polymorphism (presence/absence) of angiotensin converting enzyme gene and risk of cardiovascular and renal diseases / T. Kuznetsova and [et al.] // Cardiology. – 1998. – V. 39, № 7. – С. 61–75.
5. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения / Р.Ф. Акберов [и др.]. – Казань: Идел-Пресс, 2008. – 214 с.
6. Сайгитов Р.Т. I/D полиморфизм гена АПФ у больных с острым коронарным синдромом / Р.Т.Сайгитов, М.Г.Глезер, Д.П.Семенов, Н.А.Малыгина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 8. – С. 34–41.

Таблица 5

Частота выявления гомо- и гетерозигот D442G гена белка-переносчика эфиров холестерина у больных ИБС старше 60 лет

Гено- типы	Больные (n=288)				χ^2	p
	некоренной нацио- нальности (n=116)		якуты (n=172)			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
DD	110	94,8	144	83,7	8,21	=0,004
DG	6	5,2	28	16,3		

Примечание. $r_s=0,17$; $p=0,004$.

Sajgitov R. T. I/D polymorphism of ACE gene in patients with acute coronary syndrome / R. T. Sajgitov, M. G. Glezer, D.P. Sementsov, N.A. Malygina // Cardiovascular therapy and prevention. – 2006. – № 8. – С. 34–41.

5. Связь полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда / Н.А.Малыгина [и др.] // Клиническая медицина. – 2002. – № 8. – С. 25–29.

Relation of angiotensin converting enzyme gene with a genetic predisposition to myocardial infarction / N.A. Malygina and [et al.] // Clinical medicine. – 2002. – № 8. – С. 25–29.

6. A prospective Study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly / J.D. Curb [et al.] // J. Lipid Res. – 2004. – Vol. 45. – P. 948–953.

7. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 46, № 4. – P. 287–295.

8. Boekholdt S.M. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease / S.M. Boekholdt, J.F. Thompson // J. Lipid Res. – 2003. – Vol. 44. – P.1080–1023.

9. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis / P.J. Barter [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 160–167.

10. Murray R.K. Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders, 12th ed. / R.K. Murray, V.A. McKusick. – Johns Hopkins Univ. Press, 1998. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): Center for Medical Genetics, Johns Hopkins. ..., 2003. – 693 p.

11. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010: Understanding and improving health. – Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 2000.

Progressing multifocal atherosclerosis: etiology, clinical-roentgen diagnostics, modern aspects of treatment / R. F. Akberov and [et al.]. – Kazan.: Idel-press, 2008. – 214 p.