

и с.454-351A>G полиморфных локусов гена *ESR1* с уровнем эстрадиола [23].

Таким образом, изучение с.454-397T>C, с.454-351A>G и (TA)_n полиморфных локусов гена *ESR1* выявило ассоциацию генотипа *ESR1**G*A с пониженным риском развития переломов (OR=0,61; 95%CI 0,46-0,95), а аллеля *ESR1**G – с повышенным риском развития остеопороза (OR=1,57; 95%CI 1,06-2,3) у женщин русской этнической принадлежности. Генотип *ESR1**A*A и гаплотип *ESR1**T*A гена *ESR1* оказались ассоциированы с повышенным уровнем эстрадиола у женщин татарской этнической принадлежности. Не обнаружено связи с.454-397T>C и (TA)_n полиморфных вариантов и гаплотипов гена *ESR1* с риском развития переломов и уровнем МПКТ у женщин из Волго-Уральского региона.

Литература

1. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women / B.L. Langdahl [et al.] // *Bone*. – 1997. – Vol. 20, № 3. – P. 289-294.
2. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women / E. Bandres [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 312-321.
3. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk / J.B. van Meurs [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12, № 14. – P. 1745-1754.
4. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis / C.L. Wang [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 295-305.
5. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone / O.M. Albagha [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 240 – 246.
6. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Korean women / H.S. Nam [et al.] // *J. Bone. Miner. Metab.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 84-89.
7. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor-alpha gene polymorphism with peak bone mass and bone size in Chinese women / Y.J. Qin [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 462-468.
8. Differential genetic effects of *ESR1* gene polymorphisms on osteoporosis outcomes / J.P. Ioannidis [et al.] // *JAMA* – 2004. – Vol. 292, № 17. – P. 2105-2114.
9. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with estradiol levels in postmenopausal women / S.C. Schuit [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, № 2. – P. 327-334.
10. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women / L. Becherini [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9, № 13. – P. 2043-2050.
11. Greendale, G.A. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study / G.A. Greendale, S. Edelstein, E. Barrett-Connor // *J. Bone. Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 1833-1843.
12. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women / C. Vandevyver [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 241-247.
13. Mathew, C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA / C.C. Mathew // *Methods in molecular biology*. – Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press, 1984. – P. 31-34.
14. Monroe, D.G. Overview of estrogen action in osteoblasts: role of the ligand, the receptor, and the co-regulators / D.G. Monroe, F.J. Secreto, T.C. Spelsberg // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 357-362;
15. Pacifici, R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis – the second decade / R. Pacifici // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139, № 6. – P. 2659-2661.
16. Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women / J. Aerssens [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 583-591
17. PvuII and XbaI polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample / J.T. Ivanova, P.B. Doukova, M.A. Boyanov, P.R. Popivanov // *Hormones (Athens)*. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 36-43.
18. Raisz, L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects / L.G. Raisz // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3318-3325.
19. Relation of the estrogen receptor alpha gene microsatellite polymorphism to bone mineral density and the susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan / H.Y. Chen [et al.] // *Maturitas*. – 2001. – Vol. 40, № 2. – P. 143-150.
20. Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts / S.L. Teitelbaum // *Science*. – 2000. – Vol. 1, № 289(5484). – P. 1504-1508.
21. Turner, R.T. Skeletal effects of estrogen / R.T. Turner, B.L. Riggs, T.C. Spelsberg // *Endocr. Rev.* – 1994. – Vol. 15, № 3. – P. 275-300.
22. Weitzmann, M.N. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale / M.N. Weitzmann, R. Pacifici // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 5. – P. 1186-1194.
23. Zofkova, I. The estrogen receptor alpha gene determines serum androstenedione levels in postmenopausal women / I. Zofkova, K. Zajickova, M. Hill // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, № 10. – P. 815-819.

Л.В. Григорьева, Т.Р. Насибуллин, В.В. Паук, А.Н. Романова, С.А. Федорова, О.Е. Мустафина, А.Н. Ноговицына, Э.К. Хуснутдинова

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

УДК 575.174:599.9

Цель исследования. Анализ наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда в популяции якутов по полиморфизму генов-кандидатов.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции и анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов были исследованы полиморфные маркеры генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний (*APOE 2059C/T* и *2197C/T*, *APOB 34622C/T* и *41064A/G*, *LPL 22125T/G*, *CETP 20200A/G*, *NOS3 VNTR*, *PON1 16341G/A*, *ACE I/D*, *AT1R 1166A/C*) в группе мужчин, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда (n=102) и у здоровых лиц (n=152).

Результаты исследования. На основе анализа ассоциаций установлено, что в популяции якутов полиморфизмы генов *APOB*, *AT1R*, *APOE*, *NOS3* ассоциированы с риском развития инфаркта миокарда. Относительный риск заболевания повышен у носителей генотипов *APOB**X+/*X+, *APOB**X+/*X-, *AT1R**A/*C и понижен у носителей генотипов *APOB**X-/*X-, *APOE**3/*3, *NOS3**4B/*4B.

Ключевые слова. Полиморфизм, гены-кандидаты, инфаркт миокарда.

The purpose of research. Studying polymorphisms of some candidate genes of the cardiovascular diseases in Yakut with myocardial infarction.

Summary: We genotyped by the polymerase chain reaction (PCR) and RFLP – restriction fragment length polymorphism 254 male for the following polymorphisms: *2059C/T* and *2197C/T* of *APOE* gene, *34622C/T* and *41064A/G* of *APOB* gene, *22125T/G* of *LPL* gene, *20200A/G* of *CETP* gene, *VNTR* of *NOS3* gene, *16341G/A* of *PON1* gene, *I/D* of *ACE* gene, *1166A/C* of *AT1R* gene. The *41064A/G* of *APOB*, *1166A/C* of *AT1R*, *2059C/T* and *2197C/T* of *APOE*, *VNTR* of *NOS3*, *I/D* of *ACE* were associated with myocardial infarction in Yakut.

Keywords: polymorphism, candidate genes, myocardial infarction.

ЯНЦ комплексных мед. проблем СО РАМН: ГРИГОРЬЕВА Лена Валерьевна – к.м.н., зав. лаб., lenagrigo@rambler.ru, РОМАНОВА Анна Николаевна – к.м.н., зав. лаб., ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна – д.б.н., зав. лаб., НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна – к.м.н., зав. лаб.; Институт биохимии УНЦ РАН: НАСИБУЛЛИН Тимур Русланович – к.м.н., с.н.с., ПАУК Вера Викторовна – к.б.н., н.с., МУСТАФИНА Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф., зав. лаб., ХУСНУТДИНОВА Эльза Камильевна – д.б.н., проф., руковод. Отдела.

Введение

В последнее десятилетие активно проводится изучение этиологии и патогенеза мультифакторной патологии различных органов и систем организма. В основе возникновения мультифакторных (комплексных, полигенных) заболеваний (МФЗ) лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов. Идентификация генов, детерминирующих МФЗ, является одной из сложных и важных задач современной генетики [1]. Одним из подходов к изучению наследственной предрасположенности к МФЗ является метод анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском заболевания в различных этнических группах [2-6].

Метод анализа ассоциаций, или неравновесия по сцеплению, основан на том, что частота совместной встречи двух аллелей разных локусов в популяции отличается от ожидаемой при их случайной независимой встрече. Если у большинства больных в популяции мутантный аллель имеет общее происхождение, окружающие маркеры находятся с ним в неравновесии по сцеплению. Для локализации гена, контролирующего болезнь, надо найти такой маркер, один из аллелей которого преобладает у больных. Предполагается, что у больных из разных семей этот маркер не только имеет одинаковую локализацию в геноме, но и содержит один и тот же аллель. Поэтому при анализе ассоциаций не надо исследовать родословные, материалом для этого анализа могут служить независимые группы больных и здоровых людей. Тем не менее предположение об общности мутации у большинства больных означает наличие общего предка, существовавшего много поколений назад. За время, необходимое для распространения болезни в популяции, произошло много рекомбинационных событий, и неравновесие по сцеплению могло сохраниться только между мутацией и аллелем тесно сцепленного маркера. Идеальными маркерами для анализа неравновесия по сцеплению являются SNP-маркеры, характеризующиеся полиморфизмом единичных нуклеотидов [7].

Для снижения генетической гетерогенности при анализе ассоциаций обычно исследуют отдельные формы болезни.

Кроме того, при анализе ассоциаций весьма перспективен подход в изучении изолированных популяций [8]. В изолированных популяциях проявляется эффект основателя, в результате которого снижается генетическая

полиморфность. Популяцию якутов можно охарактеризовать как относительно изолированную. В сравнении с другими тюркоязычными этносами, показанным на основе исследований митохондриальной ДНК и Y-хромосомы выявлен самый низкий показатель генетического разнообразия [9,10].

Целью данного исследования являлся анализ наследственной предрасположенности к развитию инфаркта миокарда (ИМ) в популяции якутов по полиморфизму генов-кандидатов.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 254 мужчин, якутов по этнической принадлежности, неродственных между собой. Выборка разделена на две группы. В первую группу включены больные с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда (102 чел.) в возрасте от 30 до 62 лет (средний возраст на момент обследования составил 50.8 ± 0.62 года). У пациентов обязательно должно было быть на электрокардиограмме наличие патологического зубца Q, на эхокардиографии – наличие зоны нарушения локальной сократимости миокарда. Пациенты не имели в анамнезе указаний на сахарный диабет. Во второй (контрольной) группе использовалась выборка мужчин до 60 лет без признаков ССЗ и сахарного диабета (152 чел., средний возраст на момент обследования 48.0 ± 0.8 года).

Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП СО РАМН. Всеми обследуемыми даны письменные согласия на проведение биомедицинских исследований в рамках данной работы.

В настоящем исследовании мы провели анализ наследственной предрасположенности к развитию ИМ в популяции якутов по полиморфизму следующих генов-кандидатов: гена апополипротеина Е (2059C/T и 2197C/T), апополипротеина В (34622C/T и 41064A/G), липопротеинлипазы (22125T/G), белка переносчика эфиров холестерина (20200A/G), эндотелиальной синтазы окиси азота (VNTR в интроне 4), параоксоназы 1 (16341G/A), ангиотензин-превращающего фермента (I/D в интроне 16), сосудистого рецептора ангиотензина II 1 типа (1166A/C).

Образцы ДНК получены из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [11]. Амплификацию проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппаратах «Терцик» (Россия) и «PCR Sprint» (США). Реакционная смесь объемом 15 мкл, содержала 1.5 мкл буфера

(670 мМ трис-HCl, pH=8.6, 166 мМ (NH₄)₂SO₄, 25 мМ MgCl₂, 0.01% Три-тон X-100), смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мМ каждого), 10-30 нг геномной ДНК, Taq-полимеразу и соответствующие праймеры с определенной концентрацией в зависимости от амплифицируемого маркера. Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции проводили при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ "STATistica for Windows 5.0" (STATSoft), программного обеспечения MS Excel XP (Microsoft) и компьютерных программ "GENEPOP" и "RxC" (Rows x Columns). Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали модифицированный критерий $\chi^2(P)$, определяемый с помощью программы RxC по алгоритму, описанному D. Roff и P. Bentzen [12]. Этот алгоритм позволяет оценить статистическую значимость отклонений от ожидаемого частотного распределения в случае, когда число наблюдений по значимому числу классов меньше 5, и применение стандартного критерия χ^2 неправомерно.

Доверительные интервалы частот аллелей и генотипов рассчитывали на основе точной формулы с использованием F-распределения. При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался двусторонний критерий Фишера P (F2), а также критерий $\chi^2(P)$ для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали различия частот аллелей и генотипов у больных и здоровых при значении $P < 0.05$ (при необходимости проводили коррекцию на число сравнений).

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как соотношения шансов (odds ratio – OR) [13] по формуле: $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке; c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных; d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. В случае если один из показателей равен 0, принимается поправка на непрерывность – 0,5. При OR=1 – ассоциации нет, OR>1 – положительная ассоциация заболевания с аллелем и генотипом и OR<1 – отрицательная ассоциация.

Результаты и обсуждение

Эмпирическое распределение частот генотипов, изученных полиморфных маркеров в популяции якутов соответствует равновесному теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга ($P > 0.05$), кроме полиморфизма 41064A/G гена *APOB*. При изучении полиморфизма 41064A/G гена *APOB* показано отклонение от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди-Вайнберга; частота гетерозиготного генотипа *APOB**R1/*R2 не превышала 5%, в связи с чем дальнейшее изучение данного полиморфизма не проводилось (таблица).

При сравнении больных ИМ с контролем по распределению частот генотипов полиморфных маркеров 2059C/T и 2197C/T гена *APOE* обнаружены различия по частотам генотипа *3/*3. В контроле с большей частотой встречаются генотип *3/*3 ($OR = 0.55$, $CIOR = 0.32-0.95$) и аллель *3 ($OR = 0.59$, $CIOR = 0.36-0.96$). Генотип *3/*3 и аллель *3 в популяции якутов являются маркерами пониженного риска развития ИМ.

По возрасту возникновения первого инфаркта миокарда подгруппа больных, перенесших ИМ до 50 лет, не отличается по частотам генотипов и аллелей полиморфизма гена *APOE* от контрольной группы до 50 лет. Среди лиц, перенесших ИМ после 50 лет, достоверно реже встречается генотип *3/*3, чем в контроле ($P = 0.04$, $OR = 0.51$, $CIOR = 0.25-1.04$).

Анализ ассоциаций полиморфизма 34622C/T гена *APOB* с ИМ показал, что в группе больных ИМ чаще встречаются генотипы *X+/*X- ($OR = 2.02$, $CIOR = 1.12-3.65$) и *X+/*X+ ($OR = 4.02$, $CIOR = 1.22-13.19$), реже генотип *X-/*X- ($OR = 0.38$, $CIOR = 0.22-0.66$). По частотам аллелей среди больных достоверно чаще встречается аллель *X+ ($OR = 2.56$, $CIOR = 1.59-4.11$), реже аллель *X- ($OR = 0.39$, $CIOR = 0.24-0.63$). Среди лиц перенесших инфаркт до 50 лет, чаще встречается генотип *X+/*X- ($P = 0.008$, $OR = 3.31$, $CIOR = 1.33-8.24$) и аллель *X+ ($P = 0.01$, $OR = 2.45$, $CIOR = 1.2-4.99$). У лиц, перенесших ИМ после 50 лет, наблюдается повышение частоты генотипа *X+/*X+ ($P = 0.006$, $OR = 12.5$, $CIOR = 1.49-105.09$) и аллеля *X+ ($P = 0.002$, $OR = 2.64$, $CIOR = 1.39-5.02$). Показано, что у лиц с повышенной массой тела и ожирением достоверно чаще встречается генотип *X+/*X- ($P = 0.02$, $OR = 4.07$, $CIOR = 1.02-21.38$) и аллель *X+ ($P = 0.01$, $OR = 3.33$, $CIOR = 1.13-9.84$), реже генотип *X-/*X- ($P = 0.01$, $OR = 0.23$, $CIOR = 0.06-0.84$).

Результаты анализа ассоциаций

минисателлита в 4-м интроне гена *NOS3* с ИМ в популяции якутов показали различия на уровне выраженной тенденции ($\chi^2 = 5.978$, $P = 0.055$). В группе больных чаще встречается генотип *4B/*4A и реже генотип *4B/*4B. Достоверно чаще среди больных встречается аллель *4A ($OR = 2.35$, $CIOR = 1.11-4.99$), реже аллель *4B ($OR = 0.46$, $CIOR = 0.22-0.96$). Среди перенесших ИМ до 50 лет наблюдается увеличение частоты генотипа *4B/*4A ($P = 0.02$, $OR = 3.41$, $CIOR = 1.19-9.77$), аллеля *4A ($P = 0.02$, $OR = 1.55$, $CIOR = 0.49-4.95$) и понижение частоты генотипа *4B/*4B ($OR = 0.2$, $CIOR = 0.1-0.83$), аллеля *4B ($OR = 0.32$, $CIOR = 0.12-0.88$).

Анализ ассоциаций I/D полиморфизма в интроне 16 гена *ACE* с ИМ в популяции якутов показал, что в группе контроля с большей частотой встречается генотип *D/*D ($OR = 0.54$, $CIOR = 0.28-1.13$), но различия имеют характер выраженной тенденции. При сравнении группы больных по возрасту возникновения первого ИМ выявлено, что среди больных, перенесших первый ИМ до 50 лет, чаще встречается генотип *I/*D по сравнению с контролем до 50 лет ($P = 0.022$, $OR = 2.21$, $CIOR = 1.08-4.52$) и подгруппой больных перенесших ИМ после 50 лет ($P = 0.037$, $OR = 2.21$, $CIOR = 1.0-4.88$).

Анализ ассоциации полиморфизма 1166A/C гена *AT1R* с ИМ в популяции якутов показал достоверные отличия: среди больных ИМ чаще встречается генотип *A/*C ($OR = 2.45$, $CIOR = 1.15-5.22$) и аллель *C ($OR = 2.21$, $CIOR = 1.11-4.4$). По возрасту начала ИМ, среди лиц перенесших ИМ до 50 лет чаще встречается генотип *A/*C ($P = 0.009$, $OR = 3.79$, $CIOR = 1.34-10.75$) и аллель *C ($P = 0.012$, $OR = 3.4$, $CIOR = 1.25-9.26$), реже генотип *A/*A ($P = 0.009$, $OR = 0.26$, $CIOR = 0.09-0.74$) и аллель *A ($P = 0.012$, $OR = 0.29$, $CIOR = 0.11-0.79$). При сравнении подгрупп больных по возрасту начала первого ИМ наблюдаются различия на уровне выраженной тенденции по генотипу *A/*C ($P = 0.089$, $OR = 2.33$, $CIOR = 0.81-6.27$). Данный генотип чаще встречается среди лиц перенесших ИМ до 50 лет, чем среди тех, кто перенес ИМ позже.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний в популяции якутов

Ген / полиморфизм	Генотипы / аллели	1 группа	2 группа	P
		мужчины с ИМ (N=102)	контроль (N=152)	
		p _i (%)	p _i (%)	
<i>APOE</i> 2059T/C 2197C/T	*2/*2	1.96	0.66	-
	*2/*3	13.73	9.21	-
	*2/*4	0.98	-	-
	*3/*3	63.73	76.32	0.042
	*3/*4	19.61	13.16	-
	*4/*4	-	0.66	-
	*2	9.31	5.26	-
	*3	80.39	87.5	0.029
<i>APOB</i> 34622C/T	*X-/*X-	59.8	79.61	0.001
	*X+/*X-	30.39	17.76	0.022
	*X+/*X+	9.8	2.63	0.022
	*X-	75	88.49	0.0001
	*X+	25.0	11.51	0.0001
<i>LPL</i> 22125T/G	*H-/*H-	3.92	6.58	-
	*H+/*H-	31.37	30.26	-
	*H+/*H+	64.71	63.16	-
	*H+	19.61	21.71	-
	*H-	80.39	78.29	-
<i>CETP</i> 20200G/A	*I/*I	50	46.05	-
	*I/*V	48.04	51.32	-
	*V/*V	1.96	2.63	-
	*I	74.02	71.71	-
	*V	25.98	28.29	-
<i>NOS3</i> VNTR	*4B/*4B	83.33	91.45	-
	*4B/*4A	15.69	7.89	0.065
	*4B/*4C	-	0.66	-
	*4A/*4A	0.98	-	0.072
	*4A	8.82	3.95	0.022
	*4B	91.18	95.72	0.035
<i>PON1</i> 16341A/G	*Q/*Q	42.16	42.11	-
	*Q/*R	45.1	41.45	-
	*R/*R	12.75	16.45	-
	*Q	64.71	62.83	-
	*R	35.29	37.17	-
<i>ACE</i> I/D	*I/*I	32.35	33.55	-
	*I/*D	51.96	40.79	-
	*D/*D	15.69	25.66	0.063
	*I	58.33	53.95	-
	*D	41.67	46.05	-
<i>AT1R</i> 1166A/C	*A/*A	80.39	90.79	-
	*A/*C	18.63	8.55	0.021
	*C/*C	0.98	0.66	-
	*A	89.71	95.07	-
	*C	10.29	4.93	0.021

Примечание: p_i — частота встречаемости генотипа (аллеля); N — объем выборки.

Представлял интерес анализа всех возможных сочетаний генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов ССЗ, так или иначе задействованных в патогенезе заболевания.

Нами был проведен анализ всех возможных попарных сочетаний изученных нами полиморфных маркеров. Сравнительный анализ частот встречаемости полученных сочетаний в группе больных ИМ и группе здорового контроля в популяции якутов показал 17 статистически значимых сочетаний.

Из них маркируют повышенный риск развития ИМ 6 сочетаний: *ACE*/*I/*D – *APOB**X+/*X- (OR=3.14, CIOR=1.28-7.71); *ACE*/*I/*D – *NOS3**4B/*4A (OR=2.94, CIOR=1.05-8.22); *APOB**X+/*X- – *AT1R**A/*C (OR=6.38, CIOR=1.33-30.69); *APOB**X+/*X- – *NOS3**4B/*4B (OR=3.82, CIOR=0.99-14.74); *AT1R**A/*C – *NOS3**4B/*4B (OR=2.56, CIOR=1.14-5.72); *NOS3**4B/*4A – *PON1**Q/*Q (OR=3.82, CIOR=0.99-14.74).

Различные сочетания генотипов полиморфных вариантов генов могут иметь различные комбинации. В зависимости от различных вариантов сочетаний генотипов и степени их относительного риска, надо полагать, будет различным проявление заболевания или клинического фенотипа.

Выводы

Таким образом, установлено, что с развитием инфаркта миокарда в популяции якутов ассоциированы полиморфные маркеры генов *APOE*, *APOB*, *NOS3*, *ACE*, *AT1R*. Относительный риск заболевания повышен у носителей ге-

нотипов *APOB**X+/*X+, *APOB**X+/*X, *AT1R**A/*C и понижен у носителей генотипов *APOB**X-/*X-, *APOE**3/*3, *NOS3**4B/*4B. Обнаружено, что полиморфные маркеры генов *NOS3*, *ACE* повышают риск развития инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет.

Литература

1. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes / J. J. McCarthy [et al.] // J. Med. Genet. – 2004. – V. 41. – P. 334-341.
2. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и риск развития инфаркта миокарда / О. Е. Мустафина [и др.] // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36. – №6. – С. 1-7.
3. Шахтштейн Е. В. Связь полиморфизма гена аполипопротеина Е с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в популяциях г. Новосибирска и коренных жителей Горной Шории: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.00.05, 03.00.15 / Е. В. Шахтштейн; ГУ НИИ терапии СО РАМН. – Новосибирск. – 2004. – 23 с.
4. Янченко О. В. Особенности распространенности и связи с инфарктом миокарда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин коренной национальности Республики Хакасия: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.00.06 / О. В. Янченко; ГУ НИИ терапии СО РАМН. – Новосибирск, 2005. – 18 с.

5. *ACE* and *AT1R* gene polymorphisms and hypertension in Indian population / T. F. Ashavaid [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2000. – V. 14. – P. 230-237.

6. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population / M. Zaman [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1997. – V. 17. – P. 3495-3504.

7. Аульченко Ю. С. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека / Ю. С. Аульченко, Т. И. Аксенович // Вестник ВОГиС. – 2006. – Том 10. – №1. – С. 189-202.

8. Mapping genes through the use of linkage disequilibrium generated by genetic drift: 'drift mapping' in small populations with no demographic expansion / Terwilliger J. D. [et al.] // Hum. Hered. – 1998. – V. 48. – № 3. – P. 138-154.

9. Анализ линий митохондриальной ДНК в популяции якутов / С. А. Федорова [и др.] // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 37. – С. 643-653.

10. Diversity of mtDNA and Y-chromosome lineages in populations of Republic Sakha (Yakutia) / S. A. Fedorova [et al.] // HGM. Kyoto. – 2005. – P. 59.

11. Purification of human genomic DNA from whole blood using proteinase K treatment followed by phenol-chloroform extraction / M. Johns [et al.] // Anal. Biochem. – 1989. – V. 180. – P. 276-278.

12. Roff P. The STATistical analysis of DNA polymorphisms chi 2 and problem of small samples / P. Roff, P. Bentzen // Mol. Biol. Evol. – 1989. – V. 6. – P. 539-545.

13. Bland J. M. The odds ratio / J. M. Bland, D. G. Altman // BMJ. – 2000. – V. 320. – P. 1468.

О.Г. Иванова, О.А.Макеева, А.А. Лежнев, И.В. Цимбалюк, В.В. Шипулин, В. П. Пузырев

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА *GATA4* С ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ В ПОПУЛЯЦИИ И У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

УДК 575.191:616.12-008.46

В работе изучены полиморфные варианты гена транскрипционного фактора *GATA4*, контролирующего экспрессию генов миокарда на разных этапах биологического развития, а также при патологических состояниях. Генотипы по однонуклеотидным полиморфным меткам (tagging SNP) гена *GATA4* *rs804271*, *rs8191515* и *rs2898293* были определены в контрольной выборке лиц с нормальными эхокардиографическими показателями (N=280) и у больных с ишемической болезнью сердца (N=130). Выявлена ассоциация генотипа GG полиморфизма *rs804271* с более высокими значениями индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у женщин в контрольной выборке: 96,0±12,7 г/м² у носительниц генотипа TT против 90,3±12,2 г/м² и 90,4±12,1 г/м² с генотипами GG и GT, соответственно (p=0,037). Полиморфный вариант *rs2898293* ассоциирован с величиной фракции выброса у больных ИБС (p=0,05).

Ключевые слова: ИБС, генетический полиморфизм, кальцинеурин.

Polymorphisms of *GATA4* gene, encoding cardiac specific transcription factor, influencing genetic expression in the heart at the different stages of biological development, as well as at the pathological conditions have been studied. Genotypes on *GATA4* tagging SNPs *rs804271*, *rs8191515* and *rs2898293* were identified in control group with normal echocardiographic parameters (N=280) and in patients with ischemic heart disease (n=130). Association of *rs804271* GG genotype with higher left ventricular mass index in woman of control group had been revealed: 96,0±12,7 g/m² in TT carriers versus 90,3±12,2 g/m² and 90,4±12,1 g/m² with genotypes GG and GT, accordingly (p=0,037). *rs2898293* genotypes were associated with ejection fraction in patients with ischemic heart disease (p=0,05).

Keywords: ischemic heart disease, polymorphism, calcineurin.

Сотрудники НИИ МГ СО РАМН (г. Томск): **ИВАНОВА Оксана Геннадьевна** – лаборант-исследователь, e-mail: o_iwanowa@mail.ru, **МАКЕЕВА Оксана Алексеевна** – к.м.н., рук. группы, e-mail: oksana.makeeva@medgenetics.ru, **ПУЗЫРЕВ Валерий Павлович** – акад. РАМН, проф., директор; сотрудники НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск): **ЛЕЖНЕВ Александр Александрович** – аспирант, e-mail: mdralex@cardio.tsu.ru, **ШИПУЛИН Владимир Митрофанович** – д.м.н., проф., зав. отделением, e-mail: shipulin@cardio.tsu.ru; **ЦИМБАЛЮК Игорь Владимирович** – к.м.н., ассистент ГУ ВПО «Сибирский гос. мед. ун-т», e-mail: doctor_ivts@mail.ru.

Введение

Ремоделирование сердца является одним из этапов сердечно-сосудистого континуума и представляет собой весь комплекс изменений, ведущих к дисфункции миокарда и развитию сердечной недостаточности [9]. В ответ на хроническую перегрузку сердца при разных заболеваниях развивается гипертрофия миокарда, прогрессирование которой приводит в конечном итоге к декомпенсации, нарушению архитектоники камер сердца и сердечной недостаточности.

Множество сигнальных путей мо-

жет вовлекаться в формирование ремоделирования миокарда. Экспериментальные исследования показывают важнейшую роль кальцинеурина в развитии гипертрофии сердца [3]. Модель участия кальцинеурина в развитии гипертрофии была предложена Molkentin с соавторами и предполагает, что активированный при длительном увеличении базальной концентрации Ca²⁺ кальцинеурин дефосфорилирует ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT3). Это сопровождается транслокацией NFAT3 в ядро, взаимодействием с фактором транскрипции