

2. A method and server for predicting damaging missense mutations / I.A. Adzhubei, S. Schmidt, L. Peshkin [et al.] // *Nat. Methods*. – 2010. – Vol. 7(4). – P. 248-249.
3. Automated inference of molecular mechanisms of disease from amino acid substitutions / B. Li, V.G. Krishnan, M.E. Mort. // *Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 25(21). – P. 2744-50. doi: 10.1093/bioinformatics/btp528
4. Assessment of *in silico* protein sequence analysis in the clinical classification of variants in cancer risk genes / I.D. Kerr, H.C. Cox, K. Moyes [et al.] // *J Community Genet*. – 2017. – Vol. 8(2). – P. 87-95. doi: 10.1007/s12687-016-0289-x
5. Calibration of multiple *in silico* tools for predicting pathogenicity of mismatch repair gene missense substitutions / B.A. Thompson, M.S. Greenblatt, M.P. Vallee [et al.] // *Hum Mutat*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 255-65. doi: 10.1002/humu.22214
6. Choi Y. PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels / Y. Choi, A.P. Chan // *Bioinformatics*. – 2015. – Vol. 31(16). – P. 2745-2747.
7. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies / C. Dong, P. Wei, X. Jian [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2015. – Vol. 24(8). – P. 2125-21237. doi: 10.1093/hmg/ddu733
8. Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral / S.V. Tavtigian, A.M. Deffenbaugh, L. Yin [et al.] // *J Med Genet*. – 2006. – Vol. 43(4). – P. 295-305.
9. Computational approaches for predicting the biological effect of p53 missense mutations: a comparison of three sequence analysis based methods / E. Mathe, M. Olivier, S. Kato [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2006. – Vol. 34(5). – P. 1317-1325.
10. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs / X. Liu, C. Wu, C. Li [et al.] // *Hum Mutat*. – 2016. – Vol. 37(3). – P. 235-241. doi: 10.1002/humu.22932
11. González-Pérez A. Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, Condel / A. González-Pérez, N. López-Bigas // *Am J Hum Genet*. – 2011. – Vol. 88(4). – P. 440-449. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.03.004
12. Kumar P. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm / P. Kumar, S. Henikoff, P.C. Ng // *Nat Protoc*. – 2009. – Vol. 4(7). – P. 1073-1081.
13. Matthews B.W. Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme / B.W. Matthews // *J. Biochim Biophys Acta*. – 1975. – Vol. 405. – P. 442-451.
14. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations / J.M. Schwarz, C. Rödelberger, M. Schuelke [et al.] // *Nat Methods*. – 2010. – Vol. 7(8). – P. 575-576.
15. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age / J.M. Schwarz, D.N. Cooper, M. Schuelke, D. Seelow // *Nat Methods*. – 2014. – Vol. 11(4). – P. 361-362. doi: 10.1038/nmeth.2890
16. Ng P.C. Predicting Deleterious Amino Acid Substitutions / P.C. Ng, S. Henikoff // *Genome Res*. – 2001. – Vol. 11(5). – P. 863-874.
17. Ng P.C. Accounting for Human Polymorphisms Predicted to Affect Protein Function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Genome Res*. – 2002. – Vol. 12(3). – P. 436-446.
18. Ng P.C. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Nucleic Acids Res*. – 2003. – Vol. 31(13). – P. 3812-3814.
19. Ng P.C. Predicting the Effects of Amino Acid Substitutions on Protein Function / P.C. Ng, S. Henikoff // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2006. – Vol. 7. – P. 61-80.
20. Schiemann A.H. Comparison of pathogenicity prediction tools on missense variants in RYR1 and CACNA1S associated with malignant hyperthermia / A.H. Schiemann, K.M. Stowell // *Br J Anaesth*. – 2016. – Vol. 117(1). – P. 124-128. doi: 10.1093/bja/aew065.
21. Spectrum and Frequency of the *GJB2* Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) / N.A. Barashkov, V.G. Pshennikova, O.L. Posukh [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(5):e0156300. doi: 10.1371/journal.pone.0156300.
22. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.]; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee // *Genet Med*. – 2015. – Vol. 17(5). – P. 405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
23. Thusberg J. Performance of mutation pathogenicity prediction methods on missense variants / J. Thusberg, A. Olatubosun, M. Vihinen // *Hum Mutat*. – 2011. – Vol. 32(4). – P. 358-368. doi: 10.1002/humu.21445.
24. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels / Y. Choi, G.E. Sims, S. Murphy [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(10):e46688. doi: 10.1371/journal.pone.0046688.
25. Predicting the functional, molecular, and phenotypic consequences of amino acid substitutions using hidden Markov models / H.A. Shihab, J. Gough, D.N. Cooper [et al.] // *Hum Mutat*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 57-65. doi: 10.1002/humu.22225.
26. Ranking Non-Synonymous Single Nucleotide Polymorphisms based on Disease Concepts / H.A. Shihab, J. Gough, M. Mort [et al.] // *Human Genomics*. – 2014. – Vol. 8. – P. 11. doi: 10.1186/1479-7364-8-11.
27. Reva B. Determinants of protein function revealed by combinatorial entropy optimization / B. Reva, Y. Antipin, C. Sander // *Genome Biol*. – 2007. – Vol. – 8(11). – P. 232.
28. Reva B. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics / B. Reva, Y. Antipin, C. Sander // *Nucleic Acids Res*. – 2011. – Vol. 39(17). – P. 118. doi: 10.1093/nar/gkr407.
29. Van Camp G. Hereditary Hearing Loss Homepage: URL: <http://hereditaryhearingloss.org>, 2016 / G. Van Camp, R.J.H. Smith.
30. Variability in pathogenicity prediction programs: impact on clinical diagnostics / L.C. Walters-Sen, S. Hashimoto, D.L. Thrush [et al.] // *Mol Genet Genomic Med*. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 99-110. doi: 10.1002/mgg3.116.
31. Yilmaz A. Bioinformatic Analysis of *GJB2* Gene Missense Mutations / A. Yilmaz // *Cell Biochem Biophys*. – 2015. – Vol. 71(3). – P. 1623-1642. doi: 10.1007/s12013-014-0385-7.

А.Н. Романова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов

## ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ЧЕТЫРЕХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): ЭТНИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

УДК 616.12-008.1(571.56)

**РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., гл.н.с.-руков. отд. ЯНЦ КМП, [ranik@mail.ru](mailto:ranik@mail.ru); **ВОЕВОДА Михаил Иванович** – акад. РАН, д.м.н., проф. НИИ терапии и профилактической медицины, [mvovoda@ya.ru](mailto:mvovoda@ya.ru); **МАКСИМОВ Владимир Николаевич** – д.м.н., доцент, зав. лаб. НИИ терапии и профилактической медицины, [medik11@mail.ru](mailto:medik11@mail.ru).

Проведено исследование ассоциации 4 однонуклеотидных полиморфизмов с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) в зависимости от этнической и гендерной принадлежности.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, гендерные и этнические особенности, Республика Саха (Якутия).

The research of 4 single nucleotide polymorphisms association with arterial hypertension and myocardial infarction in population of the Republic of Sakha (Yakutia) depending on ethnicity and gender is carried out.

**Keywords:** single nucleotide polymorphisms, arterial hypertension, myocardial infarction, gender and ethnic features, Republic of Sakha (Yakutia).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в Якутии в структуре причин как заболеваемости (19,1%), так и смертности (47,4%) населения занимают лидирующее положение [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт. В настоящее время в России около 40% населения (более 42 млн. чел.) страдают АГ [2].

В последние годы сформировалось такое направление, как генетическая кардиология, которая интегрирует концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии и патогенеза клинического полиморфизма ССЗ. Генетический подход позволяет создать базу для проведения ранней диагностики, выбора адекватного лечения и профилактики ССЗ, что в итоге способствует улучшению качества жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Одной из современных стратегий поиска генетических факторов риска развития ССЗ является полногеномный анализ полиморфизма генов, ответственных за наследственную предрасположенность к ним [5].

**Цель исследования** – изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) с учетом этнической и гендерной принадлежности.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 456 больных ИБС с верифицированным коронарным атеросклерозом по данным селективной коронароангиографии (из них 396 мужчин и 60 женщин) и 483 чел. без клинических проявлений ИБС (из них 212 мужчин и 271 женщина) в возрасте 45-64 лет. Пациенты находились на стационарном обследовании в кардиологическом отделении Республиканской больницы №1-Национального центра медицины г. Якутска (основные группы). Группа сравнения была сформирована по результатам комплексного медицинского осмотра в ходе экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия). Период исследования: 2007-2010 гг. Для сравнительного анализа все обследованные лица были подразделены по клиническим и этническим признакам на 4 группы: 1-я – больные с верифицированным коронарным

атеросклерозом, представители коренного населения Якутии (n=217), из них мужчин – 189, средний возраст 54,34±0,44 лет, женщин – 28, средний возраст 53,39±1,28 лет; 2-я – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители некоренного населения Якутии (n=239), из них мужчин – 207, средний возраст 54,76±0,43 лет, женщин – 32, средний возраст 55,81±1,01 лет; 3-я – лица без клинических признаков ИБС, представители коренного населения (n=253), из них мужчин – 108, средний возраст 51,28±0,57 лет, женщин – 145, средний возраст 51,19±0,43 лет; 4-я – лица без клинических признаков ИБС, представители некоренного населения (n=230), из них мужчин – 104, средний возраст 51,09±0,52 лет, женщин – 126, средний возраст 51,37±0,47 лет. К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной – русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

Критерии исключения: аномалии развития коронарных артерий, интактные коронарные артерии, наличие нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда в анамнезе до 6 мес. для групп больных; диагностированная ИБС для групп сравнения; приобретенные и врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, обострение любых хронических заболеваний, возраст младше 45 и от 65 лет и старше для всех групп.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [4]. Генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT (Applied Biosystems). В исследование были

включены следующие ОНП: rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2). ОНП были отобраны по результатам полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию данных ОНП с инфарктом миокарда. Генетические исследования были проведены сотрудниками НИИ терапии и профилактической медицины. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS (версия 13). Определяли частоты генотипов изучаемых ОНП в группе больных и группе сравнения, затем оценивали соответствие частот генотипов по равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию  $\chi^2$ ). Ассоциация ОНП с факторами риска проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ -Пирсона. В случае четырехпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов.

**Результаты и обсуждение.** Частота встречаемости генотипов изученных нами 4 ОНП у коренных и некоренных жителей Якутии представлена в табл. 1-2.

Rs619203 гена *ROS1* (MIM 165020) (6q22). Получена ассоциация rs619203 с АГ (p=0,033) и ИМ (p=0,009) у некоренных жителей. АГ чаще диагностировалась у женщин с генотипом GG, чем у носительниц генотипа CC (p=0,002). ИМ чаще болели мужчины с генотипом CG в отличие от носителей

Таблица 1

**Частота встречаемости генотипов ОНП у больных артериальной гипертензией и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности**

| ОНП                         | Гено-тип | Коренные |      |       |      | р     | Некоренные |      |       |      | р     |
|-----------------------------|----------|----------|------|-------|------|-------|------------|------|-------|------|-------|
|                             |          | АГ(+)    |      | АГ(-) |      |       | АГ(+)      |      | АГ(-) |      |       |
|                             |          | н        | %    | н     | %    |       | н          | %    | н     | %    |       |
| rs619203<br><i>ROS1</i>     | CC       | 7        | 3,1  | 5     | 3,1  |       | 45         | 16   | 52    | 25,6 | 0,033 |
|                             | CG       | 56       | 24,5 | 44    | 27   |       | 120        | 42,7 | 75    | 36,9 |       |
|                             | GG       | 166      | 72,5 | 114   | 69,9 |       | 116        | 41,3 | 76    | 37,4 |       |
| rs4804611<br><i>ZNF627</i>  | AA       | 170      | 72,6 | 116   | 70,3 |       | 158        | 56   | 119   | 58,3 |       |
|                             | AG       | 57       | 24,4 | 41    | 24,8 |       | 99         | 35,1 | 62    | 30,4 |       |
|                             | GG       | 7        | 3    | 8     | 4,8  |       | 25         | 8,9  | 23    | 11,3 |       |
| rs2549513<br>xp. 16         | AA       | 205      | 88   | 154   | 93,9 |       | 210        | 75,3 | 161   | 78,2 |       |
|                             | AC       | 28       | 12   | 10    | 6,1  |       | 65         | 23,3 | 42    | 20,4 |       |
|                             | CC       | 0        | 0    | 0     | 0    |       | 4          | 1,4  | 3     | 1,5  |       |
| rs1376251<br><i>TAS2R50</i> | CC       | 42       | 18,1 | 18    | 10,9 | 0,023 | 119        | 46,9 | 65    | 45,1 |       |
|                             | CT       | 94       | 40,5 | 88    | 53,3 |       | 101        | 39,8 | 56    | 38,9 |       |
|                             | TT       | 96       | 41,4 | 59    | 35,8 |       | 34         | 13,4 | 23    | 16   |       |

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов ОНП у больных с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и в контрольной группе в зависимости от этнической принадлежности

| ОНП                         | Гено-тип | Коренные |      |       |      | р     | Некоренные |      |       |      | р     |
|-----------------------------|----------|----------|------|-------|------|-------|------------|------|-------|------|-------|
|                             |          | ИМ(+)    |      | ИМ(-) |      |       | ИМ(+)      |      | ИМ(-) |      |       |
|                             |          | п        | %    | п     | %    |       | п          | %    | п     | %    |       |
| rs619203<br><i>ROS1</i>     | CC       | 5        | 4,3  | 7     | 2,5  |       | 9          | 7,4  | 87    | 24   | 0,000 |
|                             | CG       | 31       | 26,7 | 69    | 25   |       | 63         | 52,1 | 132   | 36,5 |       |
|                             | GG       | 80       | 69   | 200   | 72,5 |       | 49         | 40,5 | 143   | 39,5 |       |
| rs4804611<br><i>ZNF627</i>  | AA       | 86       | 72,3 | 200   | 71,4 |       | 74         | 61,7 | 203   | 55,6 |       |
|                             | AG       | 31       | 26,1 | 67    | 24   |       | 38         | 31,7 | 122   | 33,4 |       |
|                             | GG       | 2        | 1,7  | 13    | 4,6  |       | 8          | 6,7  | 40    | 11   |       |
| rs2549513<br>xp. 16         | AA       | 102      | 86,4 | 257   | 92,1 |       | 85         | 73,3 | 285   | 77,4 | 0,001 |
|                             | AC       | 16       | 13,6 | 22    | 7,9  |       | 25         | 21,6 | 82    | 22,3 |       |
|                             | CC       | 0        | 0    | 0     | 0    |       | 6          | 5,2  | 1     | 0,3  |       |
| rs1376251<br><i>TAS2R50</i> | CC       | 18       | 15,4 | 42    | 15   | 0,002 | 55         | 45,5 | 129   | 46,6 |       |
|                             | CT       | 39       | 33,3 | 143   | 51,1 |       | 46         | 38   | 111   | 40   |       |
|                             | TT       | 60       | 51,3 | 95    | 33,9 |       | 20         | 16,5 | 37    | 13,4 |       |

генотипа CC ( $p=0,009$ ). По результатам 3 этапного исследования, выполненного в США (2005), была показана ассоциация данного ОНП с ИМ [8]. Однако в более поздних работах ассоциации rs619203 с ИБС и ИМ не было найдено [6, 9, 11]. В российском исследовании, выполненном в г. Новосибирске, была показана ассоциация у носителей генотипа CC с ростом, окружностью бедер, индексом массы тела, уровнями ОХС, ХС ЛПВП и ТГ [3].

Rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2). Получена ассоциация rs4804611 с АГ у коренных женщин Республики Саха (Якутия). У носительницы генотипа AA значимо чаще выявлялась АГ по сравнению с контролем (77,6 vs 54,9% соответственно,  $p=0,033$ ). Ассоциации rs4804611 с ИМ нами не зафиксировано. Не найдена ассоциация данного ОНП с ИМ также в исследованиях, выполненных в США [6] и Германии [9]. В то же время в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США (2005), была показана ассоциация rs4804611 с ИМ [8]. Эта ассоциация также была подтверждена в Японии [9]. В российском исследовании ассоциации rs4804611 с ИМ и уровнями эндогенных показателей также не было обнаружено [3].

Rs2549513 (16q23.1). Получена ассоциация rs2549513 с АГ ( $p=0,028$ ) у коренных жителей и ИМ ( $p=0,001$ ) у некоренного населения Республики Саха (Якутия). Коренные женщины, носительницы генотипа AA, чаще страдали АГ, чем женщины с генотипом AC (89,5 vs 10,5% соответственно,  $p=0,028$ ). Ассоциация с ИМ найдена среди некоренных жителей, как в общей группе, так и при разделении по полу у мужчин: носители генотипа AA чаще страдали ИМ в отличие от но-

сителей генотипов AC и CC (все: 73,3 vs 21,6 vs 5,2%,  $p=0,001$ ; мужчины: 75,7 vs 20,4 vs 3,9%,  $p=0,041$  соответственно). В российском исследовании (Новосибирск) ассоциации rs2549513 с ИМ не выявлено [3]. По данным Фрамингемского исследования, rs2549513 ассоциирован с ИБС (ИМ, фатальная ИБС) [7].

Rs1376251 гена *TAS2R50* (MIM 609627) (12p13.2). Получена ассоциация rs1376251 с АГ ( $p=0,023$ ) и ИМ ( $p=0,002$ ) у коренных жителей Якутии. В общей группе без разделения по полу и среди мужчин у носителей генотипа CC чаще диагностировалась АГ по сравнению с контролем (все – 18,1 vs 10,9%,  $p=0,023$ ; мужчины – 18,8 vs 9,6%,  $p=0,004$  соответственно). В то же время ИМ чаще диагностировался у носителей генотипа TT по сравнению с контролем (ИМ – все 51,3 vs 33,9%,  $p=0,002$ ; мужчины – 51,4 vs 32,4%,  $p=0,005$  соответственно). В исследованиях, выполненных в США [6] и Германии [9], ассоциации rs1376251 с ИМ не было получено, хотя в более раннем 3-этапном исследовании, выполненном в США, была показана ассоциация этого ОНП с ИМ [10]. В российском исследовании у мужчин с ИМ этот ОНП ассоциирован с уровнем ХС ЛПВП, у женщин с ИМ – с отношением ОТ/ОБ и уровнем ТГ [3].

**Заключение.** Впервые у жителей Республики Саха (Якутия) проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs619203 гена *ROS1* (6q22), rs4804611 гена *ZNF627* (19p13.2), rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50* (12p13.2) с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. По данным нашего исследования показаны ассоциации изучаемых патологий с различными генетическими марке-

рами у жителей Якутии в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Получены следующие ассоциации: с артериальной гипертензией – ОНП rs619203 гена *ROS1*, rs4804611 гена *ZNF627*, rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50*; с инфарктом миокарда – ОНП rs619203 гена *ROS1*, rs2549513 (16q23.1) и rs1376251 гена *TAS2R50*. Данные генетические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской (якутской) популяции.

## Литература

1. Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия): Официальное издание. Госкомстат РС (Я). – Якутск, 2013. – 58 с.
2. Demographic Yearbook of the Republic of Sakha (Yakutia): Official publication. Goskomstat of the RS (Ya). – Yakutsk, 2013. – 58 p.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–27.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension / Recommendations of the Russian Medical Society on arterial hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology // Systemic hypertension. – 2010. – № 3. – P. 5–27.
5. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции / В.Н. Максимов, И.В. Куликов, П.С. Орлов [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – № 5. – С. 24–29.
6. Evaluation of association between 9 genetic polymorphism and myocardial infarction in the Siberian population / V.N. Maksimov, I.V. Kulikov, P.S. Orlov [et al.] // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2012. – № 5. – P. 24–29.
7. Смит К.Л. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК / К.Л. Смит, С.Р. Калко, Ч.Р. Кантор // Анализ генома. Под ред. К. Е. Дейвиса, пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – С. 58–94.
8. Smith C.L. Pulsed-field electrophoresis and the technology of large DNA molecules / C.L. Smith, S.R. Kalco, C.R. Cantor // Genomic analysis: a practical approach. In K. E. Davies (ed.), trans. from English. – M.: Mir, 1990. – P. 58–94.
9. Фомченко Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии / Н.Е. Фомченко, Е.В. Воропаев, С.П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – №2 (20). – С. 42–48.
10. Fomchenko N.E. Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology / N.E. Fomchenko, E.V. Voropaev, S.P. Salivonchik // Problems of health and ecology. – 2009. – №2 (20). – P. 42–48.
11. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study / B.D. Horne, J.F. Carlquist, J.B. Muhlestein [et al.] // Am Heart J 2007; 154 (5):969–975.

7. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes / M.G. Larson, L.D. Atwood, E.J. Benjamin [et al.] // BMC Med Genet. – 2007. – Vol. 19 (8). – P. S5.

8. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction / D. Shiffman, S.G. Ellis, C.M. Rowland [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 596–605.

9. Koch W. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial infarction: A replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schömig, A. Kastrati // Int J Cardiol 2009; 147 (1):38–41.

10. Ozaki K. Genome-wide association study to identify single-nucleotide polymorphisms conferring risk of myocardial infarction / K. Ozaki, T. Tanaka // Methods Mol. Med. – 2006. – Vol. 128. – P. 173–180.

11. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E.V. Theodoraki, T. Nikopen-sius, J. Suhorutsenko [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47 (12). – P. 1471–1473.

12. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E.V. Theodoraki, T. Nikopen-sius, J. Suhorutsenko [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47 (12). – P. 1471–1473.

13. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E.V. Theodoraki, T. Nikopen-sius, J. Suhorutsenko [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47 (12). – P. 1471–1473.

Г.П. Романов, Н.А. Барашков, Ф.М. Терютин, В.Г. Пшенникова, А.В. Соловьев, А.М. Рафаилов, Н.Н. Сазонов, Л.У. Джемилева, О.Л. Посух, Э.К. Хуснутдинова, С.А. Федорова

## ЧАСТОТА МУТАЦИИ m.1555A>G ГЕНА MT-RNR1 МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК У ИНДИВИДУУМОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В ЯКУТИИ

УДК 575.224.22:616.28-008.14

Проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК в состоянии пациентов с нарушениями слуха, проживающих в Якутии, в результате которого мутация m.1555A>G не была выявлена. В целом при объединении данных этой работы с предыдущим исследованием (n=65 и n=108), частота мутации m.1555A>G в Якутии составила 0,57% (1/173), а среди пациентов якутов частота данной мутации оказалась равной 0,92% (1/108). В сравнении с общемировыми данными уточненная нами частота мутации m.1555A>G в Якутии (0,57%) оказалась относительно низкой.

Ключевые слова: глухота, митохондриальный геном, m.1555A>G, *MT-RNR1*, Якутия.

It has been established that the mutation m.1555A>G in the *MT-RNR1* gene in the homoplasmic state is associated with non-syndromic sensorineural hearing loss caused by the use of aminoglycoside antibiotics in many families of different ethnic origin. Earlier, the m.1555A>G mutation was detected on a small sample of patients (n = 65) in Yakutia with a frequency of 1.54%. In this study, we performed a search of the m.1555A>G mutation among additional sample of 108 hearing impaired individuals from Yakutia (Eastern Siberia, Russia). As a result, we found no mutation in this sample. When combining both samples (n=65 and n=108), the m.1555A>G mutation frequency in Yakutia is – 0.57% (1/173), and among the Yakut patients frequency of this mutation is 0.92% (1/108). The frequency of the m.1555A>G mutation among deaf patients in Yakutia is 0.57%, and is relatively low when compared with the global data.

Keywords: hearing loss, mitochondrial genome, m.1555A>G, *MT-RNR1*, Yakutia.

**Введение.** Мутация m.1555A>G в гене *MT-RNR1* митохондриальной ДНК в состоянии гомоплазмии у пациентов из семей различного этнического происхождения ассоциирована с несиндромальной сенсоневральной тугоухостью, вызванной применением антибиотиков аминогликозидного ряда [3-5, 7, 8, 16]. Действие аминогликозидов основано на связывании с бактериальной 16S рРНК малой субъединицы рибосомы, что приводит к блокированию синтеза белка. При замене аденина на гуанин в позиции 1555 в А-сайте 12S рРНК чело-

века происходит С-Г спаривание, что приводит к сходству с А-сайтом бактериальной 16S рРНК, который является мишенью для аминогликозидных препаратов [6] (рис.1). В настоящее время большинство аминогликозидных препаратов применяются только для лечения тяжелых инфекций, в том числе эндокардита, сепсиса и туберкулеза [3]. Тем не менее во многих развивающихся странах они часто

применяются как препараты широкого спектра действия [9].

Ранее в Якутии в небольшой выборке пациентов с нарушениями слуха (n=65) мутация m.1555A>G была обнаружена с частотой 1,54%, среди пациентов якутов (n=48) – 2,08%, и в контрольной выборке якутов с нормальным слухом (n=120) частота данной мутации составила 0,83% [1]. Полученные данные свидетельствуют об

СВФУ им М.К. Аммосова: **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – аспирант, gpromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – аспирант, **РАФАИЛОВ Адюм Михайлович** – к.б.н., доцент, **САЗОНОВ Николай Никитич** – д.б.н., проф., **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП: **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., руковод. лаб., **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – н.с. ИБГ УНЦ РАН (Уфа): **ДЖЕМИЛЕВА Лиля Усеиновна** – д.м.н., с.н.с., **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., директор. **ПОСУХ Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с. ФИЦ ИЦиГ СО РАН (Новосибирск).

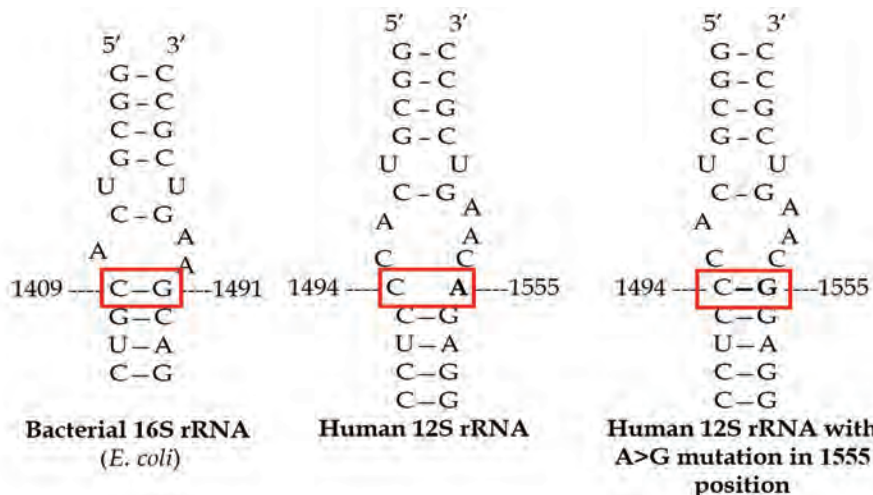


Рис.1. Молекулярно-генетический принцип воздействия аминогликозидных препаратов при мутации m.1555A>G