

Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории

Т.А. Мулерова^{1,2}, Е.В. Рубцова¹, А.А. Кузьмина¹, Н.П. Татарникова³, В.Н. Максимов³, М.И. Воевода³, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

²ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5;

³ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАН. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель: изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизма генов ADRB1 и eNOS в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев) и их ассоциации с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследован 221 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Средний возраст обследуемых составил 51,07±1,46 года у мужчин, 52,93±0,96 года у женщин ($p=0,286$). Измерение артериального давления проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (1999 г.). Использовали эпидемиологические критерии ИБС и гипертрофии миокарда левого желудочка на основе кодирования электрокардиографических изменений по Миннесотскому коду. Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, С-реактивного белка, 4a/4b-полиморфизм гена eNOS, A/G-полиморфизм гена ADRB1.

Результаты. Частоты генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 в популяции шорцев находились в равновесии Харди–Вайнберга (AA – 47,0%, AG – 41,4%, GG – 11,6%). Генотипы гена eNOS распределились следующим образом: 4b/4b – 80,8%, 4a/4b – 18,7%, 4a/4a – 0,5%. Относительный риск развития артериальной гипертензии у гомозигот по аллелю А по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами выше в 1,6 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–2,09; $p=0,003$). Соответственно, у носителей аллеля G относительный риск развития заболевания ниже, чем у носителей аллеля А и гетерозигот [относительный риск 95% ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p=0,035$]. Уровень систолического артериального давления выше у гомозигот AA (137,8±2,5 мм рт. ст.) по сравнению с гомозиготами GG (127,4±4,0 мм рт.ст.). Носители генотипа AA имели повышенный риск развития ИБС по сравнению с носителями генотипов AG и GG. Анализ ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками среди представителей коренной этнической группы статистически значимых закономерностей не выявил.

Заключение. Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска ИБС (С-реактивным белком, индексом атерогенности).

Аллель А гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии и ИБС.

Ключевые слова: 4a/4b-полиморфизм гена eNOS, A/G-полиморфизм гена ADRB1, дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, коренное население.

✉mulerova-77@mail.ru

Для цитирования: Мулерова Т.А., Рубцова Е.В., Кузьмина А.А. и др. Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 38–42.

Ser49Gly polymorphic markers associations of ADRB1 gene and 4a/4b eNOS gene with hypertension and ischemic heart disease among the population of mountain shoria natives

T.A. Mulerova^{1,2}, E.V. Rubtsova¹, A.A. Kuz'mina¹, N.P. Tatarnikova³, V.N. Maksimov³, M.I. Voevoda³, M.Iu. Ogarkov^{1,2}

¹650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr. Stroitelei, d. 5;

³Scientific Research Institute of Therapy. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. B. Bogatkova, 175/1

The purpose: to investigate the frequencies of genes ADRB1 and eNOS genotypes and alleles among the population of Mountain Shoria natives (Shors) and their associations with hypertension and ischemic heart disease.

Material and methods. Clinical and epidemiological study of the indigenous population of remote Mountain Shoria areas was conducted. 221 people were observed by the continuous method; the sampling included the adult population (18 years and older). Mean age for observed people was 51.07±1.46 years for men, 52.93±0.96 years for women ($p=0.286$). Blood pressure measurement was performed by the method of the WHO/ISH (1999). Epidemiological criteria for ischemic heart disease and left ventricular hypertrophy were used on the basis of ECG coding changes by the Minnesota code. Anthropometric data, blood lipid profile, C-reactive protein, 4a/4b polymorphism of eNOS gene, A/G polymorphism of ADRB1 gene were studied.

Results. The frequencies of A/G polymorphism genotypes ADRB1 gene in a population of Shors were in Hardy–Weinberg equilibrium (AA – 47.0%, AG – 41.4%, GG – 11.6%). Genotypes of gene eNOS were as follows: 4b/4b – 80.8%, 4a/4b – 18.7%, 4a/4a – 0.5%. The relative risk of hypertension developing at homozygous for the allele A compared with homozygous for the allele G and heterozygous is higher for 1.6 times (95% CI 1.18–2.09, $p=0.003$). Accordingly, the relative risk of disease for the carriers of the G allele less than for the carriers of allele A and heterozygotes [RR 95% CI 0.35 (0.12–0.99), $p=0.035$]. The level of systolic blood pressure is higher at homozygotes AA (137.8±2.5 mm Hg) in comparison with homozygous GG (127.4±4.0 mm Hg). AA genotype carriers had an increased risk of ischemic heart disease in comparison with genotypes AG and GG. The analysis of associations for 4a/4b polymorphism eNOS gene with phenotypic traits among the indigenous ethnic group didn't reveal any statistically significant patterns.

Conclusion. The connection between A/G polymorphism of ADRB1 gene and risk factors of ischemic heart disease (with a help of C-reactive protein, atherogenic index).

A allele of ADRB1 gene among the Shor population is associated with the risk of hypertension and ischemic heart disease.

Key words: 4a/4b polymorphism of eNOS gene, A/G polymorphism of ADRB1 gene, dyslipidemia, hypertension, ischemic heart disease, the native population.

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Rubtsova E.V., Kuz'mina A.A. et al. Ser49Gly polymorphic markers associations of ADRB1 gene and 4a/4b eNOS gene with hypertension and ischemic heart disease among the population of mountain shoria natives. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 38–42.

Введение

Эпидемиологические и популяционные исследования свидетельствуют о важной роли в патогенезе мультифакториальных заболеваний генетических факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость и резистентность к этой патологии [1]. Особое внимание в данных работах уделяется болезням органов кровообращения, в частности артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), ввиду их широкой распространенности и существенного вклада в структуру общей смертности [2]. В основе сердечно-сосудистой патологии (ССЗ) лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. Изучение роли генетических механизмов в развитии данных болезней связано с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания – так называемых генов-кандидатов [3].

Одним из пусковых механизмов развития АГ и ИБС являются нарушение функциональных свойств эндотелия и изменение тонуса сосудистой стенки. В регуляции сосудистого тонуса и кодирования β -адренорецепторов участвуют ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ген, кодирующий β_1 -адренергический рецептор (ADRB1) [4].

Ген eNOS отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования [5]. Из многих описанных полиморфных маркеров данного гена к настоящему времени лучше всего изучен полиморфизм в интроне-4 (4a/4b-полиморфизм), который представляет собой tandemный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats – VNTR). В популяциях европеоидов и монголоидов выявлены аллели с 4 (аллель 4a) и 5 (аллель 4b) повторами [6, 7]. Полиморфизм количества повторов участка, состоящего из 27 п.н. в интроне-4 гена eNOS ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови. Это свидетельствует о потенциальной роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклеротических ССЗ [8].

β_1 -Адренергический рецептор экспрессируется в миоцитах сердца. Его активация увеличивает силу и частоту сокращений сердечной мышцы. Ген ADRB1 расположен на хромосоме 10, и внутри кодирующих последовательностей этого гена обнаружено 2 однонуклеотидных полиморфизма. Наибольший интерес представляет полиморфный маркер Ser49Gly, который находится на N-концевом внеклеточном участке рецептора, не оказывает какого-либо эффекта ни на связывание лиганда с рецептором, ни на эффективность связывания с G-белком [9]. A/G-полиморфизм гена ADRB1 оказался ассоциирован с АГ и неблагоприятным коронарным прогнозом [10, 11].

Формирование генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и исторически сложившихся условий жизни каждой конкретной популяции. У лиц разных национальностей могут существенно отличаться частоты аллелей и генотипов генетических маркеров, а также их ассоциации с патологическими фенотипами [12]. Ввиду чего исследование полиморфизмов генов-кандидатов в популяции малочисленных народов может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе ССЗ.

Цель: изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизма генов ADRB1 и eNOS в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев) и их ассоциации с АГ и ИБС.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследован 221 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Средний возраст обследуемых составил $51,07 \pm 1,46$ года у мужчин, $52,93 \pm 0,96$ года у женщин ($p=0,286$). Обследование проводилось в условиях экспедиции, при участии специалистов ФГБНУ НИИ КПССЗ и ГБОУ ДПО НГИУВ – кардиолога, терапевта, эндокринолога, офтальмолога, невро-

лога. Осмотры проводились по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Вся обследованная когорта разделена на 5 возрастных групп: 18–34, 35–44, 45–54, 55–64 года, 65 лет и старше.

Измерение артериального давления (АД) проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (1999 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.) лицам с систолическим АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическим АД ≥ 90 мм рт. ст., а также лицам, принимавшим антигипертензивные препараты во время исследования.

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась при помощи электрокардиографа «Schiller Cardiovit АГ-2», в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/с. Использовали эпидемиологические критерии ИБС и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) на основе кодирования ЭКГ-изменений по Миннесотскому коду (R.Pnneas и соавт., 1982), опросника Rose и документированного инфаркта миокарда в анамнезе (G.Rose, H.Blackburn, 1984).

Обследуемым измеряли рост и массу тела, по которым рассчитывали индекс Кетле. Антропометрическое исследование включало измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер и определение индекса талия/бедро (ИТБ). Критерием абдоминального ожирения считалась $ОТ > 94$ см у мужчин и свыше 80 см – у женщин, $ИТБ > 0,9$ у мужчин и более 0,8 – у женщин.

Изучены показатели липидного спектра крови (общего холестерина – ХС, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицеридов, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями 3-го пересмотра 2003 г.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (ИЦИГ и ФГБУ НИИТПМ). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, rs 1801252) и eNOS (4a/4b) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованным ранее методикам (S.Salimi, 2006; J.Lima, 2007).

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных рассчитывались относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Частоты генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 в популяции шорцев находились в равновесии Харди–Вайнберга (AA – 47,0%, AG – 41,4%, GG – 11,6%). Среди мужчин распределение частот генотипов составило: AA – 46,7%, AG – 40,3%, GG – 13,0%, среди женщин – 47,1, 42,2, 10,7% соответственно. Выявлен рост частоты аллеля A в возрастном интервале 18–64 года. Между возрастными группами 18–34 года и 55–64 года выявлено статистически значимое различие в доле гомозигот AA – 38,9 и 66,7% соответственно ($p=0,016$). Частоты генотипов 4a/4b-полиморфизма ге-

Таблица 1. Анализ ассоциаций A/G-полиморфизма гена ADRB1 с фенотипическими признаками

Признак	AA			AG			GG		
	<i>p</i>	ОР	ДИ	<i>p</i>	ОР	ДИ	<i>p</i>	ОР	ДИ
АГ	0,003	1,57	1,18–2,09	0,092	0,73	0,51–1,07	0,035	0,35	0,12–0,99
Избыточная масса тела	0,610	1,09	0,79–1,51	0,861	0,97	0,66–1,42	0,600	0,78	0,30–1,99
Ожирение	0,775	1,07	0,67–1,71	0,539	0,83	0,45–1,55	0,618	1,34	0,43–4,10
ОТ	0,770	1,05	0,78–1,41	0,913	0,98	0,70–1,37	0,773	0,89	0,40–1,96
ИТБ	0,404	1,14	0,83–1,57	0,513	0,89	0,64–1,25	0,769	0,89	0,41–1,95
ГХС	0,596	1,09	0,80–1,49	0,806	1,05	0,73–1,49	0,227	0,62	0,28–1,35
ГТГ	0,682	1,07	0,78–1,48	0,502	0,87	0,59–1,30	0,695	1,18	0,51–2,74
ХС ЛПНП	0,684	1,06	0,79–1,44	0,919	1,02	0,72–1,43	0,427	0,73	0,33–1,60
ХС ЛПВП	0,124	1,28	0,95–1,74	0,053	0,65	0,41–1,04	0,564	1,28	0,55–2,96
ИА	0,044	1,38	1,03–1,84	0,049	0,65	0,42–1,03	0,912	0,95	0,39–2,30
СРБ	0,014	1,47	1,07–2,02	0,027	0,68	0,48–0,96	0,656	0,84	0,38–1,84
Апо-В/А	0,844	0,93	0,44–1,96	0,639	0,81	0,32–2,07	0,303	2,02	0,56–7,35
ИБС	0,034	1,54	1,11–2,14	0,059	0,52	0,24–1,14	0,695	0,76	0,19–3,03
ГМЛЖ	0,763	1,07	0,69–1,68	0,610	0,86	0,48–1,54	0,754	1,20	0,39–3,71

Примечание. Апо-В/А – аполипопротенин В/А.

Таблица 2. Распределение обследованных в зависимости от наличия АГ среди носителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 (%)

	Генотипы гена ADRB1			Всего
	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG	
Больные АГ	60,8	33,8	5,4	100
Лица без АГ	38,7	46,0	15,3	100
<i>p</i>	0,003	0,092	0,035	

Таблица 3. Распределение обследованных в зависимости от наличия ИБС среди носителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 (%)

	Генотипы гена ADRB1			Всего
	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG	
Больные с ИБС	68,2	22,7	9,1	100
Лица без ИБС	44,3	43,8	11,9	100
<i>p</i>	0,034	0,059	0,695	

на eNOS распределились следующим образом: 4b/4b – 80,8%, 4a/4b – 18,7%, 4a/4a – 0,5% (среди мужчин – 76,6, 22,1, 1,3%, среди женщин – 83,5, 16,5, 0,0% соответственно).

Проведен анализ ассоциаций генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска ИБС (С-реактивным белком – СРБ, показателями липидного спектра). Шорцы, имеющие уровень СРБ выше нормы, в 1,5 раза чаще оказывались носителями генотипа AA по сравнению с населением, имеющим нормальные величины данного показателя [95% ДИ 1,07–2,02, $p=0,014$]. ОР обнаружить среди представителей коренной этнической группы с повышенным уровнем СРБ носителей аллелей А и G в 0,7 раза ниже, чем в группе с нормальным данным показателем [95% ДИ (0,48–0,96), $p=0,027$].

При анализе ассоциаций генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 с показателями липидного обмена выявлены следующие тенденции. ОР выявить среди лиц с гетерозиготным генотипом гипоальфахолестеринемии ниже, чем у носителей генотипов AA и GG [95% ДИ 0,65 (0,41–1,04), $p=0,053$]. Оказалось, что у гетерозигот вероятность выявить повышенный уровень ИА также ниже по сравнению с носителями двух других генотипов [95% ДИ 0,65 (0,42–1,03), $p=0,049$]. Получено статистически значимое повышение доли гомозигот AA в 1,4 раза в группе с повышенным уровнем ИА [95% ДИ 1,07–2,02, $p=0,014$]. Ассоциации A/G-полиморфизма гена ADRB1 с фенотипическими признаками представлены в табл. 1.

При анализе ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками среди представителей коренной этнической группы Горной Шории статистически значимых закономерностей выявлено не было.

Информация о наличии АГ у представителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 представлена в табл. 2. Больных

АГ выявлено больше по сравнению с лицами без данного заболевания среди носителей генотипа AA – 60,8% против 38,7% ($p=0,003$), а у носителей аллеля G лиц с АГ встречалось меньше, чем здоровых, – 5,4% против 15,3% ($p=0,035$). ОР развития АГ у гомозигот по аллелю А по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами выше в 1,6 раза [95% ДИ 1,18–2,09, $p=0,003$]. Соответственно, у носителей аллеля G ОР развития повышенного АД ниже, чем у носителей аллеля А и гетерозигот [ОР 95% ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p=0,035$]. Уровень САД выше у гомозигот AA ($137,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.) по сравнению с гомозиготами GG – $127,4 \pm 4,0$ мм рт. ст. ($p=0,050$). При анализе ассоциаций генотипов и аллелей A/G-полиморфизма гена ADRB1 с ГМЛЖ значимых закономерностей выявлено не было (см. табл. 1). Наличие генотипа AA не ассоциируется с риском развития данного состояния [ОР 95% ДИ 1,07 (0,69–1,68)], как и носительство генотипов AG и GG – ОР 95% ДИ 0,86 (0,48–1,54) и ОР 95% ДИ 1,20 (0,39–3,71) соответственно. Статистически значимых различий между здоровыми и больными АГ шорцами по частоте повторов в интроне-4 гена eNOS выявлено не было [генотип 4b/4b: ОР 95% ДИ 1,0 (0,87–1,16); генотип 4a/4b: ОР 95% ДИ 0,91 (0,49–1,67); генотип 4a/4a: ОР 95% ДИ 0,94 (0,53–1,64)].

Информация о наличии ИБС у представителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 представлена в табл. 3. Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с данным заболеванием. Носители аллеля А имели повышенный ОР развития ИБС [ОР 95% ДИ 1,54 (1,11–2,14)]. Таких больных среди лиц, обладающих генотипом AA, – 68,2%, не имеющих данного заболевания – 44,3% ($p=0,034$). Среди гетерозигот и гомозигот по аллелю G данные показатели составили: 22,7 и 43,8% ($p=0,059$) и 9,1 и 11,9% ($p=0,695$) соот-

ветственно. При анализе ассоциаций генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с ИБС среди шорцев значимых закономерностей выявлено не было. Наличие генотипа 4b/4b не ассоциируется с риском развития данного заболевания [ОР 95% ДИ 1,01 (0,82–1,25)], как и носительство генотипов 4a/4b и 4a/4a [95% ДИ 0,97 (0,38–2,48) и ОР 95% ДИ 1,53 (0,65–3,53) соответственно].

Обсуждение

При проведении эпидемиологического исследования среди коренного населения Горной Шории выявлена взаимосвязь аллеля А гена ADRB1 с АГ и ИБС. Сходные результаты были продемонстрированы в работе T.Nieminen и соавт. (2006 г.) при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с АД [10]. А исследование H.White и соавт. (2002 г.) показало влияние A/G-полиморфизма гена ADRB1 на неблагоприятный коронарный прогноз [11]. Кроме того, в ряде работ выявлена положительная ассоциативная связь между A/G-полиморфизмом и ГМЛЖ [15, 16]. Вместе с тем в нашем исследовании взаимосвязи генотипов и аллелей гена ADRB1 с данным патологическим состоянием выявлено не было.

Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля 4a гена eNOS (генотип 4a/4a) ассоциировано с почти 2-кратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сравнении с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b [17]. Исследования C.Fatini и соавт. (2004 г.)

показали связь генотипа 4a/4a с возникновением острого коронарного синдрома, в особенности с острым инфарктом миокарда [18]. Аналогичные данные получены в исследованиях Ю.В.Котовской и соавт. (2002 г.): у жителей Москвы: обнаружена ассоциация 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с развитием инфаркта миокарда, при этом маркерами риска являлись аллель 4a и генотипы, его содержащие [19]. Китайские ученые в анализе американских пациентов установили связь генотипа 4a/4a с повышенным риском развития ишемического инсульта [20]. Однако не во всех работах была найдена связь между 4a/4b-полиморфизмом гена eNOS и риском развития ССЗ [21–23]. В нашем исследовании также не получено ассоциации между данным геном и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в обследованной нами популяции преобладал генотип 4b/4b (80,8%).

Заключение

Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с уровнем СРБ, ИА.

Среди представителей коренной этнической группы Горной Шории среднее значение САД выше у носителей генотипа AA по сравнению с носителями генотипа GG.

Аллель А гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциируется с риском развития АГ и ИБС.

Ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками, АГ и ИБС среди представителей коренной этнической группы не выявлено.

Литература/References

1. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артериальная гипертензия. 2004; 8 (3): 157–60. / Boitsov S.A. Desiat' let poiska geneticheskoi osnovy gipertonicheskoi boleznii: trudnosti i perspektivy. Arterial'naja gipertenzija. 2004; 8 (3): 157–60. [in Russian]
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009; 6: 3–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. Epidemiu seredchno-sosudistykh zabolevanii možno ostanovit' usileniem profilaktiki. Profilakticheskaja medicina. 2009; 6: 3–7. [in Russian]
3. Терещенко С.Н., Затеищиков Д.А., Жиров И.В. и др. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии. Кардиология. 2009; 4: 15–9. / Tereshchenko S.N., Zateishchikov D.A., Zhironov I.V. et al. Polimorfizm genov angiotenzinprevrashchajushchego fermenta, angiotenzina II, NO-sintetazy, estrogenovykh retseptorov i gendernye razlichia v ikh vliianii na razvitiie seredchno-sosudistoi patologii. Kardiologii. 2009; 4: 15–9. [in Russian]
4. Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. Minerva Med 2004; 5 (5): 347–56.
5. Forstermann U, Munzel T. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace. Circulation 2006; 113: 1708–14.
6. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и обратного развития гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Терапевт. архив. 2002; 10: 30–7. / Moiseev V.S., Kotovskaja Ju.V., Kobalava Zh.D. et al. Kliniko-geneticheskie aspekty gipotenzivnogo otveta i obratnogo razvitiia gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertenzii. Terapevt. arkhiv. 2002; 10: 30–7. [in Russian]
7. Мустафина О.Е., Шагисултанова Л.И., Насибулин Т.Р. и др. Полиморфизм минисателлита гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследование в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией. Генетика. 2001; 4: 1–7. / Mustafina O.E., Shagisultanova L.I., Nasibulin T.R. et al. Polimorfizm mini-satelлита gena endotelial'noi sintazy oksii azota: issledovanie v populatsiiakh Volgo-Ural'skogo regiona i analiz assotsiatsii s infarktom miokarda i essentsial'noi gipertenziei. Genetika. 2001; 4: 1–7. [in Russian]
8. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104: 545–56.
9. Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic-blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. Circulation 1983; 67 (Suppl. 4): 549–60.
10. Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J et al. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoreceptor and alpha-subunit of Gprotein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. J Appl Physiol 2006; 100 (2): 507–11.
11. White HL, Maqbool A, McMahon AD et al. Anevaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. Eur Heart J 2002; 23 (14): 1087–92.
12. Wower F, Bengtsson K., Lindblad U et al. Functional Variant in the alpha. 2B Adrenoreceptor Gene, a Positional Candidate on Chromosome 2, Associates With Hypertension. Hypertension 2004; 43 (3): 592–7.
13. Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism 2007; 56 (6): 757–65.
14. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res 2006; 124 (6): 683–8.
15. Fu C, Wang H, Wang S et al. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. Clin Biochem 2008; 41 (10–11): 773–8.
16. Meyers KJ, Mosley TH, Fox E et al. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. Hypertension 2007; 49 (5): 992–9.
17. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология. 2001; 6: 25–30. / Karpov R.S., Puzyrev K.V., Pavliukova E.N. et al. Molekuliarno-geneticheskii analiz gipertrofii miokarda levogo zheludochka. Kardiologii. 2001; 6: 25–30. [in Russian]
18. Fatini C, Sofi F, Sticchi E et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786 C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. Am Heart 2004; 147: 516–21.
19. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (3): 86–90. / Kotovskaja Ju.V., Kobalava Zh.D., Sergeeva T.V. et al. Polimorfizm genov renin-angiotenzinovi sistema i gena endotelial'noi NO-sintazy i makrososudistye oslozhneniia pri sakharom diabete tipa 2. Arterial'naja gipertenzija. 2002; 8 (3): 86–90. [in Russian]
20. Tong Y, Yin X, Wang Z et al. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis. Gene 2013; 517 (2): 218–23.
21. Poirier O, Mao C, Mallet C et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. Eur J Clin Invest 1999; 29 (4): 284–90.
22. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM et al. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. J Cardiovasc Risk 2001; 8 (4): 235–41.
23. Nakagami H, Ikeda U, Maeda Y et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. J. Thromb Thrombolysis 1999; 8 (3): 191–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НИУВ. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Рубцова Екатерина Васильевна – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Кузьмина Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. лаб. исследования гомеостаза ФГБУ НИИ КПССЗ

Татарникова Нина Павловна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Воевода Михаил Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ ТПМ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НИУВ, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ