

Молекулярно-генетические особенности у больных артериальной гипертензией, перенесших инсульт

М.А. Карпенко, Е.Г. Шацкая, В.Н. Солнцев, В.И. Ларионова

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии Росздрава им. В.А. Алмазова,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Резюме

Целью данной работы стало изучение ассоциации между полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), рецептора ангиотензина II 1 типа (*ATR₁*), аполипопротеина СIII (*APO CIII*), аполипопротеина Е (*APO E*), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), фибриногена (*Fb*), эндотелиальной NO-синтетазы (*NOS3*) и развитием инсульта у больных АГ (n=41), а также изучение, влияния полиморфизма вышеуказанных генов на параметры, характеризующие синдром АГ. Проведенное исследование показало, что развитие ОНМК у больных АГ ассоциировано с А1166С полиморфизмом гена *ATR₁*, G-455А полиморфизмом гена *Fb* и С677Т полиморфизмом гена *MTHFR*. При этом маркерами повышенного риска выступают С-аллель гена *ATR₁* и АА-генотип гена *Fb*, а протективную роль в отношении развития ОНМК у больных АГ играют А-аллель и АА-генотип гена *ATR₁*, СС-генотип гена *MTHFR*. Также установлено, что у больных, имеющих ID- и DD-генотипы гена *ACE*, AC- и CC-генотипы гена *ATR₁*, TT- и CT-генотипы гена *MTHFR*, АА-генотип гена *Fb*, достоверно наибольшие значения имеют параметры структурно-функционального состояния ССС и МС, определяющие степень риска развития инсульта у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, гены, полиморфизм.

Molecular genetics in patients with hypertension and stroke

M.A. Karpenko, E.G. Shatskaya, V.N. Solntsev, V.I. Larionova

Resume

The goal of this study was to see association between angiotensin-conversion enzyme (*ACE*) gene polymorphism, angiotensin II type 1 receptor (*ATR₁*), apolipoprotein E (*APO E*), apolipoprotein CIII (*APO CIII*), methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*), fibrinogen (*Fb*), also endothelial NO-synthesis gene polymorphism (*NOS3*), and stroke frequency in patients suffering from AH (Arterial Hypertension) (n=41). Also to study the influence of these genes polymorphism on the characterizing parameters of AH (arterial hypertension).

Conducted study shown that stroke frequency in patients with AH (arterial hypertension) associated with A1166C *ATR₁* gene polymorphism, G-455A *Fb* gene polymorphism and C677T *MTHFR* gene polymorphism. And at the same time high risk markers and C- allele of *ATR₁*-gene and AA genotype of *Fb*-gene, and protection part in stroke origin in AH (arterial hypertension) patients play A-allele and genotype AA of *ATR₁* gene, CC genotype of *MTHFR* gene. Also figured out that patients with I/D and DD-genotype of *ACE*-gene, AC and CC genotypes of *ATR₁* gene, TT and CT genotypes of *MTHFR* gene, AA-genotype of *Fb*, authentically valuable meaning have parameters of functional condition of cardio-vascular system and metabolic status which determines risk degree of stroke in AH-patients.

Key words: arterial hypertension, stroke, gene, polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 11.10.06. и принята к печати: 17.11.06.

Артериальная гипертензия (АГ) – ведущий фактор риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), которые занимают второе место среди всех причин смерти, а также являются ведущей причиной инвалидизации взрослого населения наиболее трудоспособного возраста в индустриально развитых странах [1].

Принимая во внимание широкую распространенность АГ, которая приобрела характер пандемии, и высокую частоту сосудистых катастроф, была разработана федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации (2002–2008 гг.)», одна из задач которой – снижение

смертности от инсульта. В связи с этим, очевидна необходимость продолжения комплексного изучения проблем АГ (генетических факторов, структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, метаболического статуса и взаимосвязей между ними), что позволит определить новые критерии повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и оптимизировать профилактику ОНМК.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению генетической детерминированности развития АГ и ее сосудистых осложнений. Как правило, в качестве молекулярно-генетических факторов, обуславлива-

ющих течение АГ и развитие цереброваскулярных катастроф, выступают аллельные варианты «кандидатных» генов нескольких групп: – гены, кодирующие выработку факторов РААС; – гены, кодирующие выработку ферментов или транспортных белков, принимающих участие в метаболизме липидов; – гены, кодирующие выработку факторов гемостаза; – гены, регулирующие функцию эндотелия [2, 3].

Целью нашего исследования явилось изучение ассоциации I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), A1166C полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*ATR₁*), SstI полиморфизма гена аполипопротеина СIII (*APO CIII*), структурного состояния гена апопротеина Е (*APO E*), С677Т полиморфизма гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), G-455А полиморфизма гена фибриногена (*Fb*) и 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы (*NOS3*) с развитием инсульта у больных АГ. В последующем была изучена вероятность влияния структурного полиморфизма вышеуказанных генов на параметры, характеризующие морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), и метаболический статус (МС).

Материалы и методы

В исследование было включено 88 больных, страдающих АГ II–III степени, из которых 41 человек (средний возраст 57,9 лет) впервые перенесли ОНМК и 47 больных (средний возраст 63,4 года) не имели ОНМК в анамнезе. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, исключалась симптоматическая гипертензия.

Молекулярно-генетические исследования проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тестирование на I/D полиморфизм гена *ACE* и A1166C полиморфизм гена *ATR₁* проведено в обеих группах. При изучении структурного полиморфизма генов *APO CIII* и *APO E*, генов *MTHFR* и *Fb* в качестве группы сравнения были использованы данные, полученные при изучении структурного полиморфизма вышеуказанных генов в популяции школьников Северо-Западного региона (СЗР) Российской Федерации [3]. При изучении структурного полиморфизма гена *NOS3* сравнение проведено с данными, полученными при изучении структурного полиморфизма гена *NOS3* у больных АГ и СД, не имеющих ССО [8].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением разнообразных статистических процедур из статистического пакета Statistica for Windows. Для оценки возможности существования ассоциативных связей между полиморфизмом «кандидатных» генов РААС (*ACE* и *ATR₁*), генов системы гемостаза (*MTHFR* и гена *Fb*) и параметрами, характеризующими структурно-функциональное состояние ССС, суточный профиль АД (СПАД) и МС у больных АГ, перенесших ОНМК был использован метод группового дисперсионного анализа [4, 5]. В основе метода лежит процедура формирования групп показателей, схожих между собой по динамике их средних значений для различных генотипов. Возможность появления таких групп обусловлена тем, что между показателями имеются внутренние функциональные и корреляционные связи. Для выявления та-

кого сходства и количественного его выражения необходимо привести показатели к общему масштабу.

Был использован метод иерархической кластеризации с построением дерева слияния в 6-мерном пространстве средних. Поскольку необходимо выделить показатели, имеющие схожие соотношения средних, при том, что каждый показатель имеет свою шкалу и единицы измерения, целесообразно использовать не меры близости, а меры сходства. В качестве такой меры была использована величина $s_{12} = s(x_1, x_2) = 1 - |r_{12}|$, где r_{12} коэффициент корреляции Пирсона между 6-мерными векторами x_1 и x_2 . Поскольку коэффициент корреляции имеет смысл косинуса угла между соответствующими векторами, то при больших значениях $|r_{12}|$ величина s_{12} близка к синусу угла или даже самому значению этого угла.

Для удобства визуального сопоставления показателей была произведена стандартизация векторов: каждый вектор x был заменен на вектор

$$X = \frac{x - \bar{x}}{s}$$

где $\bar{x}$ – среднее арифметическое из компонент вектора; s – выборочное стандартное отклонение компонент.

Отметим, что на этапе кластерного анализа эта стандартизация автоматически производится при вычислении коэффициента корреляции Пирсона.

В случае выделения нескольких групп показателей (кластеров) можно рассматривать показатели, входящие в один кластер, как повторные реализации некоторой новой характеристики, поскольку они оказываются измеренными в одной и той же безразмерной шкале. При этом происходит обезличивание показателей, их «деперсонализация». Возникает ситуация, типичная для первичного статистического анализа: имеется несколько индивидов, объектов, в качестве которых выступают средние значения стандартизированных показателей и несколько уровней некоторого внешнего фактора, которым в данном случае является генотип.

Таким образом, все используемые в нашем исследовании показатели ($n=77$) были стандартизированы, а затем полученные стандартизованные показатели сгруппированы с использованием метода иерархической кластеризации. В результате для каждого из вышеуказанных генов были сформированы группы кластеров, представляющих собой объединения отдельных параметров, схожих между собой по динамике их средних значений и характеризующих особенности синдрома АГ у больных с различными генотипами «кандидатных» генов.

Результаты исследования

В результате оценки данных молекулярно-генетического тестирования генов РААС было установлено, что у больных АГ, перенесших ОНМК и у больных АГ, не имевших ОНМК в анамнезе, частота встречаемости генотипов и аллелей ID полиморфизма гена *ACE* достоверно не отличалась.

При сравнении характера распределения генотипов A1166C полиморфизма гена *ATR₁* в этих двух группах, отмечено, что у больных АГ без ОНМК чаще, чем у больных АГ, перенесших ОНМК встречался генотип AA

(79,5% против 59%, $p=0,05$). У перенесших ОНМК отмечена тенденция к повышению частоты встречаемости генотипов АС (30,8% против 17,9%) и СС (10,2% против 2,6%), однако, значимых различий выявлено не было.

При изучении частоты встречаемости аллелей А1166С полиморфизма гена *ATP*, показаны значимые ($p=0,04$) отличия в группах сравнения: у больных АГ, перенесших инсульт частота А-аллеля снижена (69,4% против 88,5%), а С-аллеля, наоборот, повышена (30,6% против 11,5%).

При изучении структурного полиморфизма генов липидного метаболизма у больных АГ, перенесших инсульт отмечено, что генотип Е4/Е4 гена *APO E* в этой группе больных верифицировался несколько чаще – 2,6%, чем в контрольной группе (школьники СЗР) – 1,5%, однако, статистически достоверных отличий не выявлено. Частота встречаемости аллеля Е4 в группах сравнения также значимо не отличалась.

При сравнении распределения генотипов и аллелей SstI полиморфизма гена *APO CIII* у больных АГ, перенесших ОНМК и контрольной группой также статистически достоверных различий выявлено не было.

При изучении структурного состояния генов системы гемостаза у больных АГ, перенесших инсульт было установлено, что из трех генотипов G-455А полиморфизма гена *Fb* в этой группе больных значимо чаще присутствовал генотип АА ($\chi^2=6,451$, $p=0,04$).

При сравнении распределения генетических маркеров гена *Fb* у больных АГ, перенесших ОНМК и у лиц контрольной группы (школьники СЗР) также установлено, что генотип АА значимо чаще встречался у больных АГ, перенесших инсульт (12,2% против 2,9%, $p=0,02$). Кроме того, в группе больных АГ, перенесших ОНМК, отмечена отчетливая тенденция к увеличению частоты встречаемости А-аллеля (34,15% против 23,4%), но статически достоверных отличий не установлено.

При изучении характера распределения генотипов С677Т полиморфизма гена *MTHFR* в группе больных АГ, перенесших ОНМК показано значимое уменьшение частоты встречаемости генотипа СС по сравнению с группой контроля (37,5% против 57,3%, $p=0,02$). Генотипы СТ и ТТ, наоборот, присутствовали чаще (СТ – 50% против 35%; ТТ – 12,5% против 7,7%), однако значимых отличий выявлено не было ($p=0,07$).

При оценке частот встречаемости аллелей гена *MTHFR* было установлено, что в группе больных АГ, перенесших ОНМК аллель-Т встречался несколько чаще – 37,5%, тогда как среди лиц контрольной группы – 25,5%, но достоверных отличий также не было получено.

При сравнении структурного состояния гена *NOS3* у больных АГ с инсультом и у больных АГ без ССО не было выявлено значимых различий в характере распределения генотипов и аллелей NOS4a/4b полиморфизма гена *NOS3*.

В последующем, используя групповой дисперсионный (кластерный) анализ, были изучены ассоциативные связи между полиморфизмом исследуемых генов и параметрами структурно-функционального состояния, характеризующими особенности синдрома АГ у перенесших инсульт.

Так при анализе кластерной структуры параметров структурно-функционального состояния ССС и МС в

зависимости от I/D полиморфизма гена *ACE* было выявлено, что для больных АГ с I/D- и DD-генотипами гена *ACE* наибольшие средние значения имеют (4-й кластер, $p<0,001$, рис.1):

- параметры СПАД, характеризующие вариабельность АД – ВУП и САД и ДАД;
- показатели структурно-функционального ремоделирования ССС – УО, КДР, КДО, а также МАУ – маркер генерализованных ангиопатий;
- показатели МС, характеризующие липидный (общ. хол., тригл., ЛПНП, КА) и электролитный обмен (кальций);
- протромбиновый индекс – один из интегральных параметров системы гемостаза, характеризующий тромбообразование.

Необходимо отметить, что большинство вышеперечисленных показателей, сформировавших структуру 4-го кластера, определяют степень риска цереброваскулярных катастроф у больных АГ (Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ, ВНОК, второй пересмотр, 2004). Также обращает внимание, что у больных с I/D- и DD-генотипами АГ мани-

Рис. 1. Четвертый кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*)

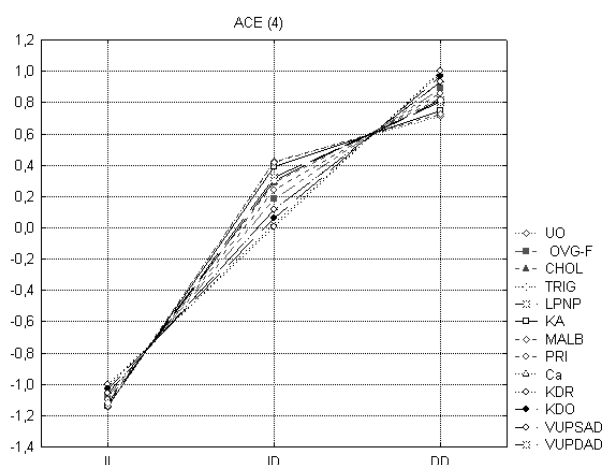
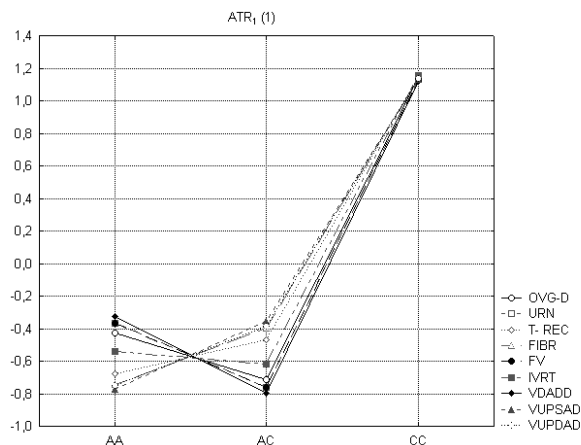


Рис. 2. Первый кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*ATP*)



фестировала в более раннем возрасте, чем у больных с II-генотипом (1-й кластер, $p=0,005$).

При изучении ассоциативных связей A1166C полиморфизма гена *ATR₁* с показателями, характеризующими особенности синдрома АГ у пациентов, перенесших ОНМК, было выявлено, что для больных с СС-генотипом наиболее значимым оказался 1-й кластер ($p<0,001$, рис.2), в который, с наибольшими средними значениями, вошли параметры, определяющие прогностически неблагоприятное течение АГ:

- параметры СПАД, характеризующие вариабельность АД (ВУП САД, ВУП ДАД, В ДАДл);
- показатели, характеризующие насосную функцию (IVRT, ФВ);
- показатели МС (ИМТ, мочева кислота);
- показатель гемостаза – фибриноген.

Обращает внимание, что у больных с СС-генотипом гена *ATR₁* наименьшее значение имеет возраст манифестации АГ, а это может свидетельствовать о наличии ассоциативной связи СС- генотипа гена *ATR₁* с ранней манифестацией АГ (4-кластер, $p<0,001$, рис.3).

При изучении кластерной структуры параметров структурно-функционального состояния ССС и МС у больных АГ, перенесших ОНМК в зависимости от С677Т полиморфизма гена *MTHFR* было выявлено, что у больных с ТТ-генотипом гена *MTHFR* продолжительность АГ самая короткая (1-й кластер, $p=0,003$). Во 2-м кластере ($p=0,002$, рис.4), у больных с СТ- и ТТ-генотипом гена *MTHFR* наибольшие значения, помимо показателя липидного обмена (тригл.), имеют – СУП ДАД, IVRT, а также уровень мочево́й кислоты, а в 4-м кластере ($p=0,005$, рис.5) для больных с ТТ-генотипом – ВУП ДАД, ТЗС ЛЖ, ОТС, УО, ФВ, СИ, МОК, Дес, протромбиновый индекс, натрий крови.

Все это может свидетельствовать о наличии ассоциативной связи ТТ- и СТ-генотипов гена *MTHFR* с наибольшими значениями не только показателей липидного обмена (тригл.) и гемостаза (протромб. индекс), но и ряда других параметров, определяющих степень риска цереброваскулярных осложнений у больных АГ.

При оценке кластерной структуры показателей, характеризующих особенности синдрома АГ в зависимости от G-455A полиморфизма гена *Fb* выявлено, что у пациентов с АА-генотипом гена *Fb* кроме параметров гемостаза (фибриноген, протромб. индекс) наибольшие средние значения имеет еще ряд показателей (3-й кластер, $p=0,004$, рис.6):

- параметры СПАД – СУП САД, ИВ ДАДн, САДс, САДн, ДАДн, СИ САД, СИ ДАД;
- показатели ремоделирования ССС – АО, ОПСС, ФВ, КДО, IVRT, МАУ;
- параметры МС, характеризующие углеводный, кальциевый обмен;
- показатель, отражающий функцию почек (креатинин крови).

В данном случае также можно обсуждать наличие ассоциативной связи АА-генотипа гена *Fb* с наибольшими значениями не только фибриногена, но и ряда других параметров структурно-функционального состояния ССС и МС больных ГБ, в совокупности определяющих степень риска цереброваскулярных осложнений.

Рис. 3. Четвертый кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*ATR₁*)

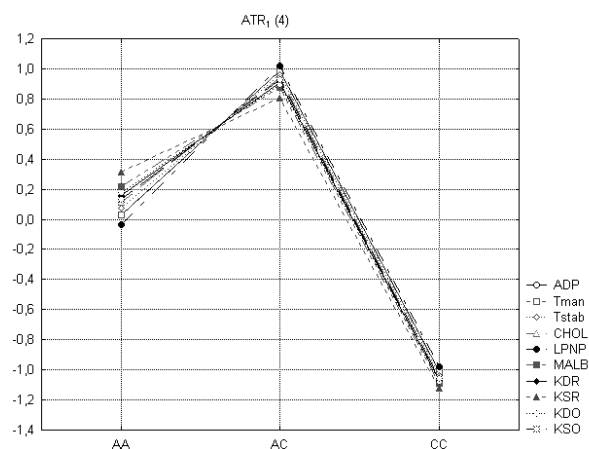


Рис. 4. Второй кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*)

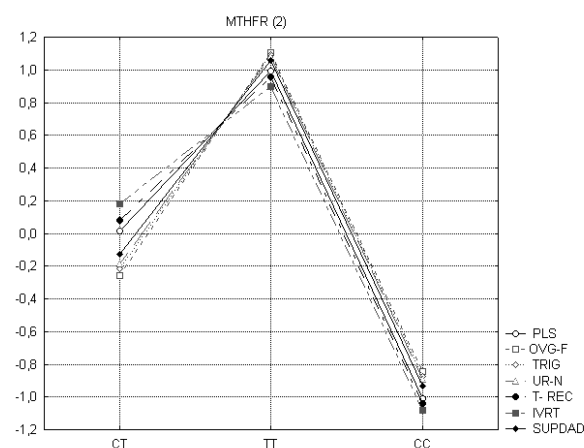


Рис. 5. Четвертый кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*)

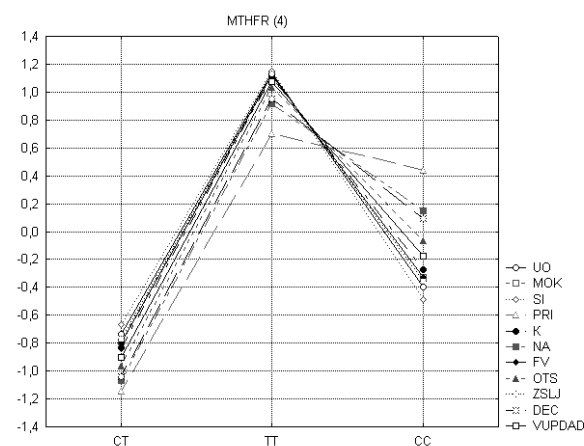
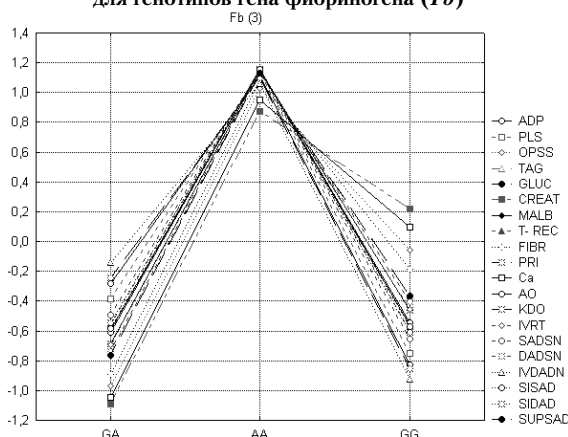


Рис. 6. Третий кластер стандартизованных средних значений показателей для генотипов гена фибриногена (Fb)



Подписи к рисункам:

- ADP – пульсовое давление
- AO – диаметр корня аорты
- Ca – кальций плазмы
- CHOL – холестерин
- CREAT – креатинин
- DADSIN – диастолическое АД (ДАД) средне-ночное
- DEC – время замедления кровотока
- FIBR – фибриноген
- FV – фракция выброса
- GLUC – глюкоза
- IVRT – время изоволюметрического расслабления миокарда левого желудочка (ЛЖ)
- K – калий плазмы
- KA – коэффициент атерогенности
- KDO – конечный диастолический объем
- KDR – конечный диастолический размер
- KSO – конечный систолический объем
- KSR – конечный систолический размер
- LPNP – липопротеиды низкой степени плотности
- MALB – микроальбуминурия
- MOK – минутный объем кровообращения
- NA – натрий плазмы
- OPSS – общее периферическое сопротивление сосудистой стенки
- OTS – относительная толщина стенок миокарда
- OVG-F – объем внеклеточной жидкости фактический
- PLS – пульс
- PRI – протромбиновый индекс
- SADSIN – систолическое АД (САД) средне-ночное
- SI – сердечный индекс
- SIDAD – суточный индекс ДАД
- SISAD – суточный индекс САД
- SUPDAD – скорость утреннего подъема ДАД
- TAG – продолжительность АГ
- Tman – возраст манифестации АГ
- T-REC – время рекальцификации плазмы
- TRIG – триглицериды
- Tstab – возраст стабилизации АГ
- UO – ударный объем
- UO – ударный объем
- URN – азот мочевины
- VDADD – вариабельность дневного ДАД
- VUPDAD – величина утреннего подъема ДАД
- VUPSAD – величина утреннего подъема САД
- ZSLJ – толщина задней стенки ЛЖ

Обсуждение

Определение значимости структурного состояния группы «кандидатных» генов, потенциально ответственных за возникновение АГ и формирование особенностей ее клинического течения (в том числе – развитие острых сосудистых осложнений), сохраняет свою актуальность и предопределяет повышенный интерес врачей-исследователей к данной проблеме. Полученные в нашем исследовании, в результате современного статистического анализа, новые данные также представляют определенный научный интерес.

Для I/D полиморфизма гена *ACE* нами не было выявлено ассоциативной связи с развитием ОНМК у больных АГ. Наши данные соответствуют результатам некоторых исследований, также не обнаружившим связь между I/D полиморфизмом и инсультом [6, 7]. Однако имеются исследования, с противоположными результатами, свидетельствующими об ассоциации I/D полиморфизма гена *ACE* с развитием ОНМК и ИМ, где отмечена протективная роль аллеля I и генотипа II [8–10].

При изучении A1166C полиморфизма гена *ATR₁* нами выявлено, что у больных АГ, перенесших ОНМК, генотип AA ($p=0,05$) и аллель A ($p=0,04$) встречались реже, в то время как аллель C значимо чаще ($p=0,04$). В исследовании, проведенном среди московской популяции больных с метаболическим вариантом АГ, перенесших инсульт, ассоциативная связь между структурным состоянием гена *ATR₁* и риском развития ОНМК не выявлена [8]. Тем не менее, в этом же исследовании, было показано существование ассоциативной связи полиморфизма гена *ATR₁* с развитием ИМ, при этом аллель A и генотип AA ослабляли риск ИМ, а аллель C и генотип CC, напротив, усиливали. Существуют исследования, также подтверждающие предрасполагающую роль аллеля C и генотипа CC в отношении развития ИМ [11, 12]. В ряде других работ [13, 14] ассоциации структурного состояния гена *ATR₁* с развитием ИМ установлено не было. Результаты нашего исследования позволяют предполагать протективную роль аллеля A, генотипа AA и предрасполагающее действие аллеля C гена *ATR₁* в отношении развития инсульта у больных АГ.

Связь полиморфизма генов липидного метаболизма с риском развития АГ и цереброваскулярных осложнений мало изучена, а представленные в литературных источниках сведения об ассоциации генов липидного метаболизма с риском развития ИБС противоречивы. Наше исследование не выявило значимых различий в распределении аллелей и генотипов генов липидного метаболизма (*APO CIII*, *APO E*) у больных АГ, перенесших ОНМК по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать об отсутствии достоверной ассоциативной связи между полиморфизмом генов липидного метаболизма и развитием ОНМК у больных АГ.

При изучении C677T полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* у больных АГ, перенесших ОНМК выявлено значительное ($p=0,02$) уменьшение частоты встречаемости генотипа CC, который, будучи ассоциирован с низким уровнем гомо-

цистеина [15], вероятно, обладает протективными свойствами и в отношении риска развития инсульта у больных АГ.

Сильная ассоциация с риском развития инсульта у больных АГ нами была обнаружена для G-455A полиморфизма гена *Fb*, при этом маркером повышенного риска выступает генотип AA. Так установлено, что у больных АГ, перенесших ОНМК генотип AA встречался достоверно чаще не только по сравнению с группой контроля, но и в самой группе больных из трех генотипов гена *Fb* генотип AA присутствовал значимо чаще.

Для 4a/4b полиморфизма гена *NOS3* нами не выявлена ассоциативная связь с развитием инсульта у больных АГ. Наши данные соответствуют результатам исследования в московской популяции больных АГ, не обнаружившим влияния полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы на развитие ишемического атеротромботического инсульта [7]. В то же время другое исследование в московской популяции показало ассоциативную связь аллеля 4a и генотипов 4a/4a и 4a/4b гена *NOS3* с риском развития инсульта у больных АГ и СД 2 типа [8].

Использование группового дисперсионного анализа позволило выявить значимые отличия средних значений параметров морфо-функционального статуса у больных АГ с различным структурным состоянием «кандидатных» генов и установить наличие ассоциативной связи между I/D- и DD-генотипами гена *ACE*, AC- и CC-генотипами гена *ATR*, TT- и CT-генотипами гена *MTHFR*, AA-генотипом гена *Fb* и максимальными значениями прогностически неблагоприятных параметров структурно-функционального состояния ССС и МС, определяющих степень риска развития цереброваскулярных осложнений. Кроме того, установлено, что у больных с I/D- и DD-генотипами гена *ACE* и CC-генотипом гена *ATR*, АГ манифестировала в более раннем возрасте, а у больных с TT-генотипом гена *MTHFR* – самая короткая продолжительность АГ (до развития инсульта).

Сведения о влиянии полиморфизма вышеуказанных генов на параметры, характеризующие синдром АГ немногочисленны. Известно существование ассоциативных связей полиморфизма гена *ATR*, с изменениями сосудистого тонуса, пролиферацией и ремоделированием сосудистой стенки [16–18], повышением уровня ЛПНП [19–20]. Нами также выявлено, что наибольшие значения МАУ – показателя, свидетельствующего о генерализованной ангиопатии, показателей МС (общ. хол., ЛПНП) зафиксированы у больных АГ с CC-генотипом гена *ATR*.

В нашем исследовании, у больных с CC-генотипом гена *ATR*, верифицировался самый высокий уровень фибриногена, что с определенной долей вероятности может свидетельствовать о прямом влиянии полиморфизма гена *ATR*, на риск тромбообразования. Хотя существуют исследования, объясняющие влияние гена *ATR*, на фибринолитическую активность крови и тромбообразование посредством увеличения активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) [21–22].

Заключение

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что развитие ОНМК у больных АГ ассоциировано с A1166C полиморфизмом гена *ATR*, G-455A полиморфизмом гена *Fb* и C677T полиморфизмом гена *MTHFR*. При этом маркерами повышенного риска выступают аллель C гена *ATR*, и генотип AA гена *Fb*, а протективную роль в отношении развития ОНМК у больных АГ играют аллель A и генотип AA гена *ATR*, генотип CC гена *MTHFR*.

Также установлено, что у больных, имеющих I/D- и DD-генотипы гена *ACE*, AC – и CC-генотипы гена *ATR*, TT- и CT-генотипы гена *MTHFR*, AA-генотип гена *Fb*, достоверно наибольшие значения имеют параметры структурно-функционального состояния ССС и МС, определяющие степень риска развития инсульта у больных АГ. Кроме того, возможно, что аллель D гена *ACE* и CC-генотип гена *ATR*, являются еще и маркерами риска раннего развития АГ, а TT-генотип гена *MTHFR* – маркером риска раннего развития ОНМК у больных АГ.

Литература

1. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврол и психиат (приложение «Инсульт») 2003; 9: 3–7.
2. Сковорода В.И., Лимборская С.А., Кольцова Е.А., Сломинский П.А. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Журнал неврол. и психиат. (приложение «Инсульт») 2001; 1: 23–29.
3. Ларионова В.И. Клинико-генетический анализ предрасположенности к развитию атеросклероза у детей и подростков. Дисс. ... д-ра мед.наук. СПб, 2005.
4. Турдалиева С.А. Особенности гемодинамики, метаболизма и полиморфизм генов АПФ и АТР у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипертензией 1 степени: Дис. ... канд. Мед. Наук./ ВМедА. – СПб., 2001. – 173. – С 60–61.
5. Солнцев В.Н. Системный подход в анализе медицинских данных. // Вероятностные идеи в науке и философии. Материалы Региональной научной конференции (с участием иностранных ученых). 23–25 сентября 2003. – Новосибирск. Институт философии и права СО РАН / Новосибирский госуниверситет. 2003. – с.50–53.
6. Моляка Ю. К. Анализ ассоциации полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента при ишемии / Ю.К. Моляка, С. В. Петрук, С.А.Кириянов и др. // Неврол. Журн. – 1998. – Т.98, №6. – С.35–42.
7. Сковорода В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А., Кольцова Е.А., Шетова И.М. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной NO-синтетазы в развитии ишемического инсульта в московской популяции. Журнал неврол и психиат (приложение «Инсульт») 2003; 9: 123.
8. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.С., Носиков В.В., Моисев В.С. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтетазы и микрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 // Артериальная гипертензия, 2002; Т.8, №3. – сс. 86–96.
9. Tired L, Bonnardeaux A, Poirier O. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene ; polymorphisms on risk of myocardial infarction. Lancet 1994; 344:910–3.
10. Демуров Л.М., Чистяков Д.А., Чугунова Л.А. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. Молекуляр. Биология. 1997; 31 (1): – стр. 59–62.

11. Berge KE, Bakken A., Bobn M, et al. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction/ Clin Genet 1997; 52; 71–6.
12. Amant C. Hamon M. BanTERS G.et al. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction/ Am J Cardiol 1997; 29; 486–90.
13. Badenhop RF, Wang XL, Wisklen DE. Angeotensin-converting enzyme genjtype in children and coronary events in their grandparents. Circulation 1996; 2092–6.
14. Castellano M, Muiesan M.L., Bescbi M. et al. Angeotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure. Hypertension 1996; 28: 1076–80.
15. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Atherosclerosis and Thrombosis. Tromb Haemost, 1999; 81:165–176.
16. Clauser E., Curnow K.M., Davies E. et al. Angiotensin II receptor: proteins and gene structures expression and potential pathological involvements. Eur J Endocrinol. 1996; 134:403–411.
17. Regitz-Sagrosek V., Neuss M., Holzmeister J. et al. Molecular biology of angiotensin receptors and their role in human cardiovascular disease. J Mol Med 1996; 74:233–251.
18. Poirier O., Georges J-L., Ricard S., Arveiler D., Ruidavets J-B., Luc G., Evans A., Cambien F., Tired L. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. J Hypertens 1998; 16:1443–1447.
19. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. // Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. // Circ. Res. 1994; 74; PP. 1141–1148.
20. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики. // Кардиология 1997; N 11, – Стр.4–17.
21. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C., Stampfer M.J., Lindpaintner K. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. Lancet 1997; 349:385–388.
22. Pfohl M., Athanasiadis A., Koch M., Clemens P., Benda N., Haring H.U., Karsch K.R. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin 1-converting enzyme gene is associated with coronary artery plaque calcification as assessed by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 1998; 31(5): 987–991.