

Роль аллельных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента *ACE* и серотонинового транспортера *SLC6A4* в развитии когнитивного дефицита у лиц с метаболическим синдромом

И.Б. Зуева¹, А.С. Улитина^{1,2}, Д.Н. Гораб^{2,3}, М.В. Москаленко⁴, М.В. Дубина^{2,3}

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский академический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Улитина А.С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ; Гораб Д.Н. — научный сотрудник Санкт-Петербургского академического университета, научно-образовательного центра нанотехнологий Российской академии наук; Москаленко М.В. — кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры генетики и селекции биолого-почвенного факультета ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Дубина М.В. — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, начальник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Актуальность. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии когнитивного дефицита (КД). **Цель исследования** — определение частот аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом гена *ACE I/D* (*rs4646994*), а также полиморфизмами гена *SLC6A4 L/S* (*rs4795541*) и *A/G* (*rs25531*), у лиц с различной выраженностью метаболического синдрома (МС) и КД. **Материалы и методы.** Обследованы 55 человек с использованием антропометрии, биохимического анализа крови (глюкоза, липидный спектр), молекулярно-генетического анализа (полимеразная цепная реакция, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и нейропсихологических тестов («10 слов» по Лурии, «рисование часов» для оценки краткосрочной памяти; FAB — оценка лобной дисфункции; CFQ — оценка субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания; HADS — оценка уровня тревоги и депрессии; MMSE — оценка психического статуса). **Выводы.** Аллельный вариант D гена *ACE*, а также аллельные варианты S и LG гена *SLC6A4* ассоциированы с развитием МС. С развитием КД — снижением параметров краткосрочной памяти — ассоциированы аллельные варианты S и LG гена *SLC6A4*, но не аллельные варианты гена *ACE*. При этом для реализации в фенотипе неблагоприятных эффектов аллелей S и LG гена *SLC6A4* достаточно их гетерозиготного носительства.

Ключевые слова: *ACE*, *SLC6A4*, когнитивный дефицит, метаболический синдром.

The role of allelic variants of angiotensin-converting enzyme *ACE* and serotonin transporter *SLC6A4* genes in cognitive dysfunction progression in patients with metabolic syndrome

I.B. Zueva¹, A.S. Ulitina^{1,2}, D.N. Ghorab^{2,3}, M.V. Moskalenko⁴, M.V. Dubina^{2,3}

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov St Petersburg State Medical University, Department of Molecular, St Petersburg, Russia

³St Petersburg State Academic University, St Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State University, Department of Genetics and Selection, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Chief of the Cardiology Department № 1 of Myocardial Infarction at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Background. Risk factors of cardiovascular diseases play an important role in the cognitive dysfunction (CD) progression. **Objective.** To determine allelic variants frequencies caused by *ACE* *I/D* (*rs4646994*) polymorphism as well as the *SLC6A4* *L/S* (*rs4795541*) and *A/G* (*rs25531*) polymorphisms in patients with different intensity of metabolic syndrome and CD. **Design and methods.** Fifty five participants underwent anthropometric measurements, blood tests (glucose, lipids), molecular genetic analysis (polymerase chain reaction, restriction fragments length polymorphism) and neuropsychological tests. **Results.** Allelic variant *D* of *ACE* gene as well as allelic variants *S* and *L_G* of *SLC6A4* gene are associated with metabolic syndrome progression. CD progression is associated with allelic variants *S* and *L_G* of *SLC6A4* gene, but not with allelic variants of *ACE* gene.

Key words: *ACE*, *SLC6A4*, cognitive dysfunction, metabolic syndrome.

Статья поступила в редакцию: 27.03.12. и принята к печати: 20.04.12.

Введение

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии когнитивных нарушений и деменции [1, 2]. Метаболический синдром (МС) включает в себя пять факторов риска: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия [3]. Компоненты МС могут быть связаны с когнитивным дефицитом (КД) и деменцией [4]. В настоящее время активно обсуждается вклад генетических детерминант в развитие КД.

Ген *ACE* расположен в локусе 17q23.3 и кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — белок, являющийся ключевым участником ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [5]. Известен инсерционно-делеционный (*I/D*) полиморфизм в 16-м интроне гена *ACE*, заключающийся либо в наличии (инсерция, *I*), либо в отсутствии (делеция, *D*) фрагмента дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из 287 пар нуклеотидов (п.н.). Существуют

два аллеля (*I*, *D*) и три генотипа (*II*, *ID*, *DD*) гена *ACE* [6–10]. Полиморфизм гена *ACE* ассоциирован с содержанием АПФ в плазме: у носителей генотипа *DD* концентрация АПФ примерно вдвое выше по сравнению с генотипом *II* [10]. Для носителей генотипа *DD* также характерны снижение концентрации брадикинина и чувствительности к натрию, инсулинорезистентность. Носительство аллеля *I* и особенно генотипа *II*, напротив, является благоприятным фактором, защищающим от развития АГ [11–16]. Результаты исследований ассоциации *I/D* полиморфизма гена *ACE* с когнитивными функциями противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что у пациентов без деменции аллельные варианты гена *ACE* не ассоциированы с когнитивной функцией [17–19], однако в других работах отмечалась ассоциация аллеля *D* с КД [20, 21].

Ген *SLC6A4* расположен в локусе 17q11.2 и кодирует белок-переносчик серотонина. Известен инсерционно-делеционный (*L/S*) полиморфизм в промоторе гена *SLC6A4*, заключающийся либо в наличии (инсерция, *L*), либо в отсутствии (деле-

ция, S) фрагмента ДНК из 44 п.н. Важно отметить, что в инсерционном фрагменте ДНК обнаружен однонуклеотидный полиморфизм A/G (*rs25531*); соответственно, аллель L может содержать аденин (L_A) или гуанин (L_G). Результаты исследований L/S и A/G полиморфизмов гена *SLC6A4* у пациентов с когнитивными нарушениями противоречивы. Есть сведения об их ассоциации с КД [22, 23], снижении транспорта и обратного захвата серотонина у носителей аллеля S [24–26]. Но другие авторы не подтвердили ассоциации L/S полиморфизма с развитием КД и болезнью Альцгеймера [27, 28].

Цель исследования — определение частот аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом I/D (*rs4646994*) гена *ACE*, а также полиморфизмами L/S (*rs4795541*) и A/G (*rs25531*) гена *SLC6A4* у лиц с различной выраженностью МС и когнитивных нарушений.

Материалы и методы

Обследовано 55 жителей России, 30 мужчин и 25 женщин, в возрасте 35–55 лет, средний возраст $46,6 \pm 5,9$ года, европеоидов, не связанных узлами родства и подписавших информированное согласие на участие. Высшее образование было у 48 (87,3 %) лиц. Участники были разделены на 4 сопоставимые по полу и возрасту группы: 1) с МС и КД — 18 лиц (32,7 %); 2) с МС без КД — 11 лиц (20,0 %); 3) с КД без МС — 12 лиц (21,8 %); 4) контрольная группа без МС и без КД — 14 лиц (25,5 %). Всем участникам проводилось измерение роста и окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), шеи (ОШ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг м²) [29]; ожирение диагностировалось при ИМ ≥ 30 кг м². Измерение артериального давления (АД) выполнялось трижды, с интервалом в 2 минуты, сидя, после 5 минут покоя. Глюкозу в плазме и показатели липидного спектра определяли на анализаторе «ARCHITECT C8000» (Германия) реактивами «Abbott» (Германия). Нейропсихологическое тестирование проводилось четырежды: при включении в исследование и в конце 1-го, 2-го и 3-го годов наблюдения. Использовались тесты: «10 слов» по Лурии, «рисование часов» (оценка краткосрочной памяти); FAB (оценка лобной дисфункции); CFQ (оценка субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания); HADS (оценка уровня тревоги и депрессии); MMSE (оценка психического статуса).

ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови с помощью «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», США). Аллельные варианты выявляли

методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа. Структуру генов получали из базы данных «Nucleotide» (США); структуру праймеров определяли в программе «Oligo 6» (США); специфичность праймеров проверяли в программе «Nucleotide-nucleotide BLAST» (США). ПЦР проводили в термоциклере «Терцик» («ДНК-технология», Россия) в 25 мкл смеси, содержащей: 15 нМ каждого праймера; 0,67 мМ трис-HCl, pH 8,8; 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄; 6,7 мМ MgCl₂; 6,7 мкМ ЭДТА; 10 мМ меркаптоэтанол; 170 мкг БСА; дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ по 1,0 мМ каждого; ДНК-полимеразы 1 е.а./мкл. Для идентификации аллельных вариантов I/D полиморфизма гена *ACE* использовали праймеры: F: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'; R: 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'. Аллелю I соответствовал фрагмент 490 п.н., аллелю D — 190 п.н. Для идентификации аллельных вариантов L/S полиморфизма гена *SLC6A4* использовали праймеры: F: 5'-GCAACCTCCAGCAACTCCCTGTA-3'; R: 5'-GAGGTGCAGGGGGATGCTGGAA-3'. Аллелю L соответствовал фрагмент 181 п.н., аллелю S — 138 п.н. Для детекции аллельных вариантов полиморфизма A/G гена *SLC6A4* ПЦР-продукт инкубировали с рестриктазой *MspI* в соответствии с рекомендациями ее производителя («Fermentas», Литва), при этом аллель G идентифицировался наличием фрагментов 97 п.н. и 84 п.н. Продукты ПЦР и ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в 6%-м полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (трис 89 мМ, борная кислота 89 мМ, ЭДТА 2 мМ). Фрагменты ДНК в составе ПААГ окрашивали в водном растворе этидия бромид (0,5 мкг/мл) и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью аппаратов «TCM-220M» и «DocPrint» («Vilber Lourmat», Франция).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Статистически значимым р-уровнем считали 0,050; значения р от 0,050 до 0,100 расценивали как тенденцию. Переменные, удовлетворяющие критерию нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA и представляли в виде «M $\pm$ m», где M — среднее арифметическое, m — среднее квадратичное отклонение. В остальных случаях использовали непараметрические методы: критерий Манна-Уитни и критерий Крускала-Уоллиса, а переменные представляли в виде «Me (Q25; Q75)», где Me — медиана, Q25 и Q75 — квартили. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Корреляции оценивали

Таблица 1

АССОЦИАЦИЯ ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНАМ *ACE* И *SLC6A4* С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

rs4646994	II (n = 7) [1]	ID (n = 31) [2]	DD (n = 17) [3]	p
Масса тела, кг	72,3 ± 8,3	81,7 ± 17,0	85,3 ± 12,5	p = 0,007
ИМТ, кг/м²	25,1 (23,4; 27,2)	26,2 (24,2; 31,4)	29,4 (26,8; 32,3)	p = 0,080 I-3 p = 0,045
Окружность шеи, см	37,0 (34,0; 39,0)	36,0 (37,0; 41,0)	39,0 (37,0; 43,0)	I-3 p = 0,041
% лиц с ожирением	42,9	51,6	76,5	p = 0,068
ЧСС, уд/мин	67,1 ± 4,4	74,0 ± 8,8	70,1 ± 8,1	I-(2+3) p = 0,057
% лиц с АГ	28,6	58,1	70,6	p = 0,084
% лиц с АГ и ожирением	14,3	45,2	64,7	p = 0,047
Глюкоза крови, ммоль/л	5,1 (5,0; 5,3)	5,5 (5,1; 6,0)	5,4 (5,2; 6,1)	I-(2+3) p = 0,086
rs4795541	L _A L _A (n = 20) [1]	L _A S (n = 13) [2]	SS (n = 11) [3]	p
% лиц с АГ	25,0	53,8	63,6	p = 0,075
% лиц с повышением ТГ	20,0	53,8	36,4	I-(2+3) p = 0,068
% лиц на терапии иАПФ	0	15,4	27,3	p = 0,020
rs25531	L _A L _A (n = 20)		L _A L _G (n = 8)	p
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,90 (0,85; 0,94)		0,97 (0,92; 1,02)	p = 0,084
САД, мм рт. ст.	126 (120; 141)		135 (133; 153)	p = 0,051
% лиц с АГ	45,0		87,5	p = 0,048
% лиц с АГ 2-й степени	0		25,0	p = 0,074
Длительность АГ, годы	0,0 (0,0; 1,5)		2,0 (1,0; 6,5)	p = 0,022
% лиц с МС	35,0		75,0	p = 0,067
ЛПНП, ммоль/л	2,00 (1,85; 2,33)		2,80 (2,25; 3,17)	p = 0,024

Примечание: n — количество обследованных; МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГ — артериальная гипертензия; ТГ — триглицериды; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

по Спирману. Отношение шансов (odds ratio, OR) рассчитывали с 95%-м доверительным интервалом по формуле $OR = a \times d / b \times c$, где *a* и *b* — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно; *c* и *d* — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно. Если одно из значений формулы равнялось 0, то использовалась формула: $OR = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5)$.

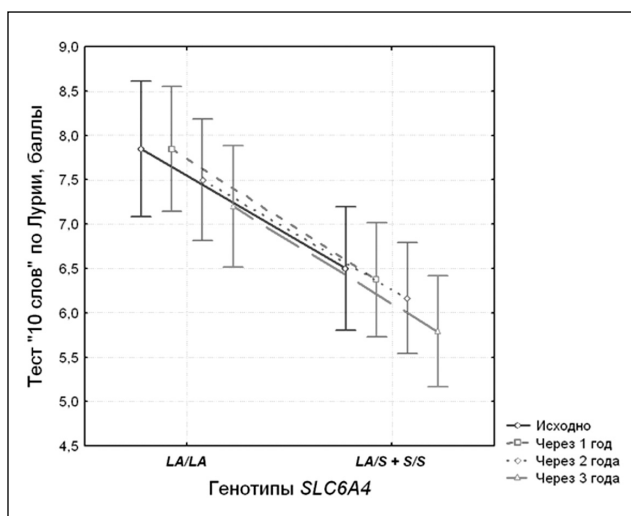
Результаты

Распределение носителей генотипов по гену *ACE* было следующим: II — 7 (12,7 %); ID — 31 (56,4 %); DD — 17 (30,9 %). У лиц с МС (группа 2) аллель *D* встречался чаще (100,0 %), чем в кон-

трольной группе (71,4 %) ($p = 0,079$); среди всех лиц с МС, как с КД, так и без КД (группы 1 + 2), аллель *D* также встречался чаще (93,1 %), чем в контрольной группе ($p = 0,077$). Аллель *D* неблагоприятно влиял на фенотип (табл. 1), однако мы не обнаружили ассоциаций *I/D* полиморфизма гена *ACE* с результатами нейропсихологического тестирования.

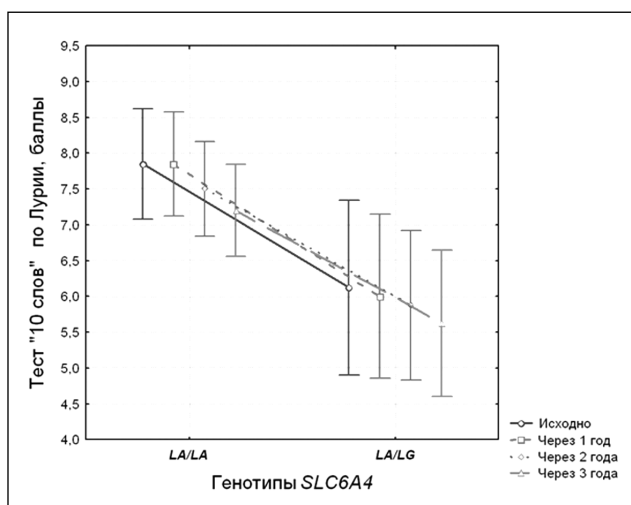
Распределение носителей генотипов по гену *SLC6A4* было следующим: L_AL_A — 20 (36,4 %), L_AL_G — 8 (14,5 %), L_GL_G — 1 (1,8 %), L_AS — 13 (23,6 %), L_GS — 2 (3,6 %), SS — 11 (20,0 %). Аллели *S* и L_G гена *SLC6A4* неблагоприятно влияли на фенотип (табл. 1). У носителей генотипов L_AS, SS и L_AL_G на протяжении всего периода наблюдения

Рисунок 1. Ассоциация L/S полиморфизма гена SLC6A4 (rs4795541) с параметрами краткосрочной памяти



Примечание: Вертикальными выносками обозначены 95%-е доверительные интервалы.

Рисунок 2. Ассоциация A/G полиморфизма гена SLC6A4 (rs25531) с параметрами краткосрочной памяти

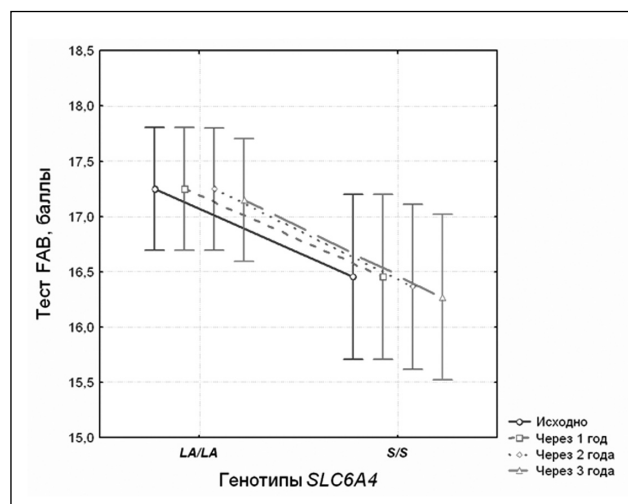


Примечание: Вертикальными выносками обозначены 95%-е доверительные интервалы.

были снижены показатели краткосрочной памяти (рис. 1, 2); также у носителей аллеля S были отмечены признаки лобной дисфункции по тесту FAB и повышенная тревога (рис. 3, 4).

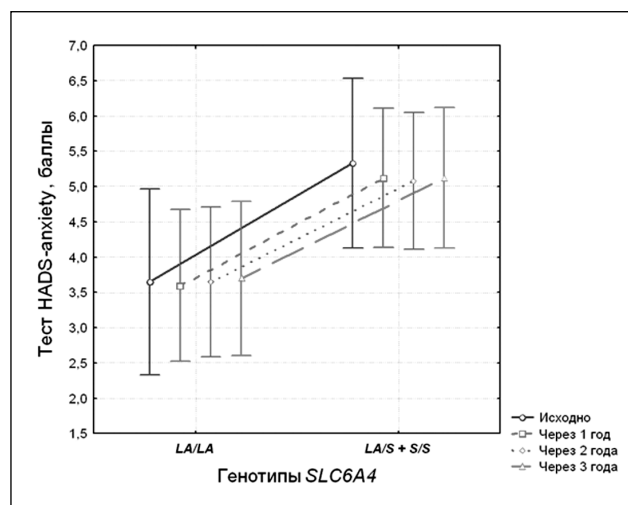
В нашей выборке были обнаружены лица с наиболее и наименее благоприятными сочетаниями генотипов по генам ACE и SLC6A4. Несмотря на то, что это были лишь единичные носители, их фенотипы весьма показательны. Ни у кого из 4 носителей благоприятного сочетания $II + L_A L_A$ не было ни МС, ни КД, в то время как у всех 3 носителей сочетания $DD + SS$ был диагностирован МС ($p = 0,029$). У всех носителей таких неблаго-

Рисунок 3. Ассоциация L/S полиморфизма гена SLC6A4 (rs4795541) с результатами теста на лобную дисфункцию



Примечание: Вертикальными выносками обозначены 95%-е доверительные интервалы.

Рисунок 4. Ассоциация L/S полиморфизма гена SLC6A4 (rs4795541) с уровнем тревоги



Примечание: Вертикальными выносками обозначены 95%-е доверительные интервалы.

приятных сочетаний, как $ID + L_G L_G$ (1 пациент), $ID + L_G S$ (1 пациент), $DD + L_G S$ (1 пациент) имелся КД (клинический пример).

Клинический пример. Пациентка К., 52 года. Длительность АГ — 6 лет, длительность ожирения — 7 лет. ОТ — 108 см, ОШ — 37 см, вес — 100 кг, ИМТ — 31,2 кг/м². Уровень «офисного» АД — 150/84 мм рт. ст., ЧСС — 81 уд/мин. Глюкоза крови — 6,8 ммоль/л, общий холестерин (ОХ) — 7,25 ммоль/л, ЛПНП — 3,0 ммоль/л, ЛПВП — 1,46 ммоль/л. У больной диагностирован МС. Снижены результаты тестов MMSE (24 балла), «рисование часов» (8 баллов), FAB (16 баллов). Три года на-

зад появились жалобы на нарушение памяти (тест CFQ — 1,48 баллов). По результатам теста «10 слов» по Лурии (6 баллов) диагностировано снижение краткосрочной памяти. Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило, что пациентка является носительницей аллеля *D* гена *ACE* (генотип *ID*) и носительницей двух аллелей *G* гена *SLC6A4* (генотип $L_G L_G$).

Обсуждение

РАС является регулятором АД и электролитного гомеостаза, однако ее компоненты также участвуют в процессах фиброобразования и воспалительного ответа [30, 31]. Известно, что *I/D* полиморфизм гена *ACE* ассоциирован с развитием сахарного диабета, АГ и ишемической болезни сердца [32, 33]. Hsieh M.C. и соавторы (2001) показали, что концентрация АПФ в плазме ассоциирована с концентрациями триглицеридов (ТГ) и ОХ. Недавно компоненты РАС были обнаружены и в жировой ткани. Эта «локальная» РАС, возможно, участвует как в регуляции физиологических процессов, так и в патогенезе ожирения и ассоциированной с ним АГ [35]. В нашей выборке у носителей генотипа *DD* по гену *ACE* по сравнению с генотипом *II* отмечались более высокие показатели массы тела ($p = 0,019$), ИМТ ($p = 0,045$) и окружности шеи ($p = 0,041$). Также у носителей аллеля *D* была выявлена тенденция к тахикардии ($p = 0,057$), АГ ($p = 0,099$) и гипергликемии ($p = 0,086$). Сходные результаты были получены и другими исследователями: Xi B. и соавторы (2011) показали, что у носителей аллеля *D* гена *ACE* повышен риск развития МС.

Механизм возможного влияния аллельных вариантов гена *ACE* на изменения в белом веществе головного мозга активно обсуждается в литературе. АПФ играет важную роль в сосудистом ремоделировании артерий головного мозга [37]; аллель *D* гена *ACE* ассоциирован с атеросклерозом [10, 38]. Возможно, носительство генотипа *DD* предрасполагает к цереброваскулярной патологии посредством увеличения активности АПФ и повышенного образования ангиотензина II [30]. Об ассоциации полиморфизма гена *ACE* с поражением сосудов головного мозга говорится в целом ряде исследований. Sharma P. (1998) в метаанализе показал, что носительство аллеля *D* ассоциировано с повышенным риском инсульта [39]. Kario K. и соавторы (1996) выявили ассоциацию аллеля *D* с КД у пожилых пациентов [40]. Sierra C. и соавторы (2002) показали, что у пациентов среднего возраста — носителей генотипа *DD* по данным компьютерной томографии — имело место изменение белого вещества головного мозга; однако авторы не проводили оценку когнитивных функций.

Мы отметили тенденцию к превалированию аллеля *D* в группах с КД, как с МС (0,639), так и без МС (0,542), в то же время в контрольной группе частоты аллелей *I* и *D* были равны (0,500). Мы не выявили статистически значимых ассоциаций аллельных вариантов гена *ACE* с КД; возможно, это было обусловлено общим небольшим объемом выборки. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в этом направлении: анализ распределения аллельных вариантов гена *ACE* среди большего числа лиц с различной выраженностью когнитивных нарушений.

На данный момент существуют лишь единичные исследования, оценивающие влияние аллельных вариантов гена *SLC6A4* на развитие МС. В работе Sookoian S. и соавторов (2010) у носителей генотипа *SS* по гену *SLC6A4*, занятых на работе с ночными сменами, МС развивался чаще; также в этой подгруппе чаще наблюдались гипертриглицеридемия и АГ [41]. Lesch K. и соавторы показали (1996), что аллель *S* ассоциирован с уменьшением обратного захвата серотонина [26]. Недавно был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм *A/G*, приводящий к образованию аллелей L_A и L_G , причем аллель L_G некоторыми авторами рассматривается как функциональный эквивалент аллеля *S* [24].

В нашей выборке по мере увеличения вклада аллеля *S* (в ряду генотипов $L_A L_A$ — $L_A S$ — *SS*) выраженность АГ увеличивалась ($n = 44$; Spearman $R = 0,263$; $p = 0,085$). Отмечена тенденция к гипертриглицеридемии у носителей генотипа *SS* по гену *SLC6A4* по сравнению с генотипом $L_A L_A$ ($p = 0,068$). Носители аллеля *S* чаще получали терапию ингибиторами АПФ ($p = 0,039$). Таким образом, есть основания предполагать, что носительство аллеля *S* предрасполагает к развитию МС у лиц среднего возраста. Также мы обнаружили ассоциацию аллеля L_G гена *SLC6A4* с АГ, причем не только с самим фактом наличия АГ ($p = 0,048$), но и со степенью АГ ($p = 0,059$) и с длительностью заболевания АГ ($p = 0,022$). Носители аллеля L_G имели более высокое содержание ЛПНП в плазме ($p = 0,024$), а также имели тенденцию к развитию абдоминального ожирения (увеличенное отношение ОТ/ОБ, $p = 0,084$), к повышению систолического АД ($p = 0,051$) и к более частому развитию МС ($p = 0,067$).

Известно, что серотонинергическая система влияет на когнитивные функции; оценка этого влияния в основном проводилась при изучении различных серотониновых рецепторов [42]. P. Zill и соавторы (2000), исследовав выборку пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями и жалобами на снижение мыслительной активности,

не обнаружили ассоциации когнитивных показателей с полиморфизмом гена *SLC6A4* [43]. Ряд авторов выявил ассоциацию КД с аллелем *S*, но не с аллелем *L_G* гена *SLC6A4* [44, 45].

Мы выявили ассоциацию аллеля *S* гена *SLC6A4* с когнитивными и эмоциональными нарушениями: носители аллеля *S* по сравнению с носителями генотипа *L_AL_A* на протяжении всего периода наблюдения имели сниженные результаты в тестах «10 слов» по Лурии ($p = 0,007$, $p = 0,003$, $p = 0,006$ и $p = 0,005$ соответственно) и FAB ($p = 0,032$, $p = 0,032$, $p = 0,021$ и $p = 0,014$ соответственно), а также повышенный уровень тревоги по тесту HADS ($p = 0,071$, $p = 0,031$, $p = 0,037$ и $p = 0,044$ соответственно). Более того, носительство генотипа *SS* было ассоциировано и со скоростью снижения результатов теста «10 слов» в течение 1-го года наблюдения: снижение результатов теста «10 слов» на протяжении всего периода наблюдения было присуще выборке в целом ($n = 55$, $\chi^2 = 53,138$; $df = 3$; $p < 0,001$), однако среди носителей генотипа *SS* по гену *SLC6A4* это снижение происходило быстрее, чем среди носителей генотипа *L_AL_A* ($p = 0,019$). Важно отметить, что более быстрое снижение результатов теста «10 слов» на 1-м году наблюдения было характерно не только для носителей генотипа *SS*, но и для всех носителей аллеля *S*: $p = 0,004$ при сравнении подгрупп *L_AL_A* и (*L_AS* + *SS*). Мы выявили ассоциацию аллеля *L_G* гена *SLC6A4* с КД: носители аллеля *L_G* по сравнению с носителями генотипа *L_AL_A* на протяжении всего периода наблюдения имели сниженные результаты теста «10 слов» по Лурии ($p = 0,014$, $p = 0,013$, $p = 0,016$ и $p = 0,015$ соответственно). Более того, носительство аллеля *L_G* было ассоциировано и со скоростью снижения результатов теста «10 слов»: у носителей генотипа *L_AL_G* по гену *SLC6A4* это снижение происходило быстрее, чем у носителей генотипа *L_AL_A* ($p = 0,100$; $p = 0,089$ и $p = 0,087$ в конце 1-го, 2-го и 3-го годов наблюдения соответственно). Также мы выявили ассоциацию аллеля *L_G* с жалобами на нарушение внимания: повышение результатов теста CFQ на протяжении всего периода наблюдения было присуще выборке в целом ($n = 55$, $\chi^2 = 93,972$; $df = 3$; $p < 0,001$), однако у носителей генотипа *L_AL_G* в 1-й год это повышение происходило быстрее, чем у носителей генотипа *L_AL_A* ($p = 0,015$).

Выводы

1. Полиморфизм *rs4646994* гена *ACE* (аллель *D*), а также полиморфизмы *rs4795541* и *rs25531* гена *SLC6A4* (аллели *S* и *L_G*) ассоциированы с неблагоприятными наследственными факторами, которые независимо друг от друга предрасполагают к развитию МС.

2. Полиморфизмы *rs4795541* и *rs25531* гена *SLC6A4* (аллели *S* и *L_G*) ассоциированы со снижением параметров краткосрочной памяти.

3. Для реализации в фенотипе неблагоприятных эффектов аллелей *S* и *L_G* гена *SLC6A4* достаточно их гетерозиготного носительства (генотипы *L_AS* и *L_AL_G*).

4. Не выявлено ассоциации *rs4646994* полиморфизма гена *ACE* с КД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study // Br. Med. J. — 2001. — Vol. 322, № 7300. — P. 1447–1451.
2. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 1447–1451. / Shlyakhto E.V., Zueva I.B. The influence of angiotensin II blockers on cognitive impairment development in hypertensive patients: OSCAR results // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2010. — Vol. 16, № 2. — P. 1447–1451 [Russian].
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // J. Am. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
4. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 167–171.
5. Kazama K., Anrather J., Zhou P. et al. Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals // Circ. Res. — 2004. — Vol. 95, № 10. — P. 1019–1026.
6. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 2. — С. 89–96. / Babak O.Y., Kravchenko N.A. The role of the renin-angiotensin system in the remodeling of the heart and blood vessels // Ukrainian Therapeutic Journal [Ukrainskiy Terapevticheskii Zhurnal]. — 2005. — № 2. — P. 89–96 [Russian].
7. Багмет А.Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией // Терапевт. арх. — 2006. — № 9. — С. 5–12. / Bagmet A.D. I/D gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme, morpho-functional state of the heart and diurnal profile of arterial pressure in young men with arterial hypertension // Therapeutic Archive [Terapevticheskii Arkhiv]. — 2006. — № 9. — P. 5–12 [Russian].
8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — С. 74–75. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. — M.: Medical informational agency, 2006. — P. 74–75 [Russian].
9. Margues G.M.D., Krieger J.E., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension // Hypertension. — 2002. — Vol. 20, suppl. 4. — P. 263.

10. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86, № 4. — P. 1343–1346.
11. Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Ляшенко А.М., Львова А.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии // *Цитология и генетика.* — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 30–33. / Zeluyko V.I., Kravchenko N.A., Lyashenko A.M., Lvova A.M. Gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme with cardiovascular pathology // *Cytology and Genetics [Zitologiya i Genetika].* — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 30–33 [Russian].
12. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 22–29. / Shlyakhto E.V., Konradi A.O. The role of genetic factors in the remodeling of the cardiovascular system in hypertension // *Arterial Hypertension [Arterial Hypertension].* — 2002. — Vol. 4, № 3. — P. 22–29 [Russian].
13. Andrikopoulos G.K., Richter D.J., Needham E.W. The paradoxical association of common polymorphism of the renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2004. — Vol. 11, № 6. — P. 477–483.
14. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: metaanalysis of small and large studies in whites // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 484–492.
15. Hernandez Ortega E., Medina Fernandez-Aceituno A., Rodrigues Esparragon F.J. The involvement of the renin-angiotensin system gene polymorphism in coronary heart disease // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2002. — Vol. 55, № 2. — P. 92–99.
16. Zee R.Y., Solomon S.D., Ajani U.A. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the «Healing and early after-load reducing therapy» study // *Clin. Genet.* — 2002. — Vol. 61, № 1. — P. 21–25.
17. Liu H., Liu M., Li W. et al. Association of ACE I/D gene polymorphism with vascular dementia: a meta-analysis // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 10–22.
18. Liu M.E., Tsai S.J., Lu T. et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia // *Neuromol. Med.* — 2011. — Vol. 13, № 3. — P. 212–216.
19. Zhang Z., Deng L., Bai F. et al. Alteration of resting brain function by genetic variation in angiotensin converting enzyme in amnesic-type mild cognitive impairment of Chinese Han // *Behav. Brain Res.* — 2010. — Vol. 208, № 2. — P. 619–625.
20. Zhang Z., Deng L., Bai F. et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment // *Behav. Brain. Res.* — 2011. — Vol. 218, № 1. — P. 114–120.
21. Bai F., Zhang Z., Watson D.R. et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 65, № 11. — P. 951–958.
22. Paaver M., Nordquist N., Parik J. et al. Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing // *Psychopharmacology.* — 2007. — Vol. 194, № 4. — P. 545–554.
23. Schofield P.R., Williams L.M., Paul R.H. et al. Disturbances in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: Evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems // *Biol. Psychol.* — 2009. — Vol. 80, № 2. — P. 176–188.
24. Hu X., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29, № 1. — P. 8–16.
25. Heils A., Teufel A., Petri S. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 66, № 6. — P. 2621–2624.
26. Lesch K., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* — 1996. — Vol. 274, № 5292. — P. 1527–1531.
27. Albani D., Prato F., Tettamanti M. et al. The serotonin transporter promoter polymorphic region is not a risk factor for Alzheimer's disease related behavioral disturbances // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 125–130.
28. Polito L., Prato F., Rodilossi S. et al. A novel study and meta-analysis of the genetic variation of the serotonin transporter promoter in the italian population do not support a large effect on Alzheimer's disease risk // *Int. J. Alzheimers Dis.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 312–341.
29. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. ВУЗов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с. / Blagosklonnaya Y.V., Shlyakhto E.V., Babenko A.U. Endocrinology. Textbook for medical schools. — St Petersburg: SpetsLit, 2004. — P. 398 [Russian].
30. Sierra C., Antonio Coca A., Gómez-Angelats E., Poch E., Sobrino J., de la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39, № 2, Pt. 2. — P. 343–347.
31. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome // *Br. J. Nutr.* — 2000. — Vol. 83, suppl. 1. — P. S39–S84.
32. Mykkanen L., Kuusisto J., Pyörälä K., Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects // *Diabetologia.* — 1993. — Vol. 36, № 6. — P. 553–559.
33. Nicholls M.G., Richards A.M., Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease // *J. Hum. Hypertens.* — 1998. — Vol. 12, № 5. — P. 295–299.
34. Hsieh M.C., Lin S.R., Hsieh T.J. et al. Increased frequency of angiotensin-converting enzyme D/D genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan // *Nephro. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 5. — P. 1008–1013.
35. Cassis L.A., Police S.B., Yiannikouris F., Thatcher S.E. Local adipose tissue renin-angiotensin system // *Cur. Hypertens. Rep.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 93–98.
36. Xi B., Ruiter R., Chen J., Pan H., Wang Y., Mi J. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome // *Metabolism.* — 2011. — Vol. 61, № 6. — P. 102–106.
37. Van Swieten J.C., Van den Hout J.H.W., Van Ketel B.A., Hijdra A., Wokke J.H., van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces // *Brain.* — 1991. — Vol. 114, Pt. 2. — P. 761–774.
38. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15, № 12, Pt. 2. — P. 1579–1592.
39. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 64, № 2. — P. 227–230.

40. Kario K., Kanai N., Saito K., Nago N., Matsuo T., Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, № 9. — P. 1630–1633.

41. Sookoian S., Gianotti T.F., Burgueño A., Pirola C.J. Gene-gene interaction between serotonin transporter (SLC6A4) and CLOCK modulates the risk of metabolic syndrome in rotating shiftworkers // *Chronobiol. Int.* — 2010. — Vol. 27, № 6. — P. 1202–1218.

42. Buhot M.C., Martin S., Segu L. Role of serotonin in memory impairment // *Ann. Med.* — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 210–221.

43. Zill P., Padberg F., de Jonge S. et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphism in psychogeriatric patients // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 284. — Vol. 284, № 1–2. — P. 113–115.

44. O'Hara R., Schröder C.M., Mahadevan R. et al. Serotonin transporter polymorphism, memory, and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol // *Mol. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 12, № 6. — P. 544–555.

45. Marini S., Bagnoli S., Bessi V. et al. Implication of serotonin-transporter (5-HTT) gene polymorphism in subjective memory complaints and mild cognitive impairment (MCI) // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2011. — Vol. 52, № 2. — P. e71–e74.