

Генетические маркеры сердечно-сосудистых факторов риска и артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории

Т. А. Мулерова^{1,2}, О. В. Груздева¹, В. Н. Максимов³,
М. И. Воевода³, М. Ю. Огарков^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия, 650002.
Тел./факс: +7(960)906-36-56.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.02.15 и принята к печати 10.04.15.*

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфизмов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с артериальной гипертензией (АГ) и ее факторами риска в коренной популяции Горной Шории. **Материалы и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследовано 395 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133). **Результаты.** В коренной популяции Горной Шории средние показатели триглицеридов, индекса атерогенности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности были выше у лиц с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B. Шорцы с ожирением в 2,8 раза чаще оказывались носителями аллеля D гена ADRA2B по сравнению с населением с нормальной массой тела. Относительный риск выявления носителей аллеля D гена ACE в группе лиц с гиперхолестеринемией в 7,9 раза выше, чем в группе с нормальным уровнем общего холестерина и 11,2 раза выше в группе лиц с гипербетахолестеринемией, чем в группе с нормальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. У гомозигот по аллелю A гена ADRB1 относительный риск развития АГ в 1,6 раза выше по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами. **Выводы.** Выявлена связь Ser49Gly полиморфизма гена ADRB1 с индексом атерогенности, I/D полиморфизма гена ADRA2B с уровнем триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, индексом атерогенности, I/D полиморфизма гена ACE с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Аллель D гена ADRA2B ассоциирован с ожирением, нарушением распределения жировой ткани. Аллель A гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциирован с относительным риском развития АГ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, дислипидемия, артериальная гипертензия, коренное население.

Для цитирования: Мулерова Т. А., Груздева О. В., Максимов В. Н., Воевода М. И., Огарков М. Ю. Генетические маркеры артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.

Genetic markers of cardiovascular risk factors and arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria

T. A. Mulerova^{1,2}, O. V. Gruzdeva², V. N. Maksimov³,
M. I. Voevoda³, M. Yu. Ogarkov^{1,2}

¹ Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Physicians Advanced
Training, Novokuznetsk, Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,
Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch,
Novosibirsk, Russia

Corresponding authors:

Tatyana A. Mulerova,
Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnoviy
Boulevard, Kemerovo, 650002 Russia.
Phone: +7(960)906–36–56.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Received 2 February 2015;
accepted 10 April 2015.

Abstract

Objective. To study the prevalence of the genetic risk factors and their role in the formation of hypertension and its risk factors among indigenous population of Mountain Shoria (Shors). **Design and methods.** A clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. We examined 395 people by continuous method, the sample included adult population (aged 18 years and older). We studied anthropometric data, blood lipids, and polymorphisms of the genes ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) and MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133). **Results.** Mean levels of triglycerides, total cholesterol, very low density lipoproteins and atherogenic index were higher among people with homozygous DD genotype ADRA2B gene. D allele of the ADRA2B gene was found 2,8-times more frequently among Shors with obesity in comparison to the population with normal weight. There is a 7,9-time higher relative risk to detect D allele of the ACE gene among people with hypercholesterolemia than among people with normal levels of total cholesterol, and it is 11,2 times higher in group with hyperbetacholesterolemia than in group with normal levels of low density lipoprotein cholesterol. A allele homozygotes of the ADRB1 gene have 1,6 times higher risk of hypertension development in comparison with G allele homozygotes and heterozygotes. **Conclusions.** There is a relation between Ser49Gly polymorphism of ADRB1 gene with atherogenicity index, I/D polymorphism ADRA2B gene with triglyceride level, low density lipoprotein cholesterol, atherogenic index, I/D polymorphism of ACE gene and the levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. D allele of ADRA2B gene is associated with obesity, and abnormal fat distribution. An allele of ADRB1 gene is associated with the higher relative risk of hypertension progression in Shor population.

Key words: gene polymorphism, renin-angiotensin system, dyslipidemia, hypertension, indigenous population.

For citation: Mulerova TA, Gruzdeva OV, Maksimov VN, Voevoda MI, Ogarkov MYu. Genetic markers of arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и основной причиной высокой смертности среди лиц среднего и пожилого возраста во всем мире [1, 2]. Повышение артериального давления принято считать мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических и негенетических факторов риска и воздействия окружающей среды [3, 4]. На сегодняшний день доказано, что генетический вклад можно считать основным в развитии АГ [5]. Поэтому в последние годы многочисленные исследования посвящены анализу полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие данного патологического процесса [6–8].

Сложность генетического анализа такого гетерогенного патологического процесса, каким является АГ, заключается в большом количестве потенциальных генов-кандидатов, способных участвовать в формировании «генной сети» наследственной предрасположенности [9]. Важная роль в этом процессе принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ACE) [10], ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), метаболизма гомоцистеина (MTHFR) [9]. Кроме этого, одним из пусковых механизмов развития АГ является нарушение функциональных свойств эндотелия. Среди генов, ответственных за изменение тонуса сосудистой стенки, наибольшего внимания заслуживает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [11].

Результаты исследований в различных популяциях мира оказались крайне противоречивыми, что может быть связано как с их генетической гетерогенностью, так и с особенностями молекулярно-генетических механизмов развития заболевания у представителей разных этнических групп [12, 13]. Ввиду этого исследование полиморфизмов генов-кандидатов в популяции малочисленных народов Горной Шории может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе АГ.

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфизмов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с АГ и ее факторами риска в коренной популяции Горной Шории.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Данный регион находится

на юге Кемеровской области, в северных предгорьях Алтайской горной системы. В районе расположения Горной Шории сходятся хребты Северо-Восточного Алтая, Кузнецкого Алатау и Салаирского кряжа. Шорцы являются представителями центрально-азиатского и переходного южно-сибирского типа монголоидной расы. По данным этнографической литературы современные шорцы — тюркизированные потомки древних угров, самодийцев и кетов. Предки шорцев занимались металлургией, кузнечеством, охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В советский период в культуре шорцев почти исчезли традиционные формы хозяйствования, подверглись изменениям традиционные орудия труда и одежда. Тем не менее некоторые элементы традиционной культуры сохраняются: продолжают существовать шорские срубные юрты, которые используются в качестве летних кухонь, охотничьи лабазы, амбары. Сейчас в промысловом хозяйстве характерна комбинация огородничества, придомного животноводства, охоты, сбора кедрового ореха, рыболовства и пчеловодства.

Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 395 жителей указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения, включающих лиц 18 лет и старше; из них 33,2% — мужчины, 66,8% — женщины. Средний возраст составил $46,1 \pm 1,4$ и $47,7 \pm 0,9$ года соответственно ($p = 0,301$). Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/МОАГ (1999). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК), индекс «ОТ/ОБ» (ИТБ). Критерием абдоминального ожирения считалась ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, ИТБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин. Вся обследованная популяция была разделена на две группы: первая — лица с АГ (в количестве 149 человек, 37,7%), вторая — лица без АГ (246 человек, 62,3%).

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Изучены показатели липидного спектра крови: общего холестерина

(ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 года.

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 2–3 объема буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и перемешивали на вортексе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 градусах. Депротеинацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (–20 °С) в течение 1 часа. Осадок, полученный центрифугированием, промывали 70-процентным этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677 T, Ala222Val, rs1801133) тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) по следующим методикам: Snair A. (2003), Lima J. J. (2007), Salimi S. (2006) [14–16].

Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой — 5'-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3', обратный — 5'-atcac-cagca-cattg-ccgcg-ca-3'. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный — 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК

гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный — 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Для детекции полиморфизма (4a/4b) гена NOS3 использовали фланкирующие праймеры: прямой — 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3', обратный — 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HinfI. Структура праймеров: прямой — 5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3, обратный — 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3.

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли относительный риск (RR) и 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6.1».

Результаты

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. Встречаемость данного заболевания в когорте шорцев ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена ADRA2B в популяции шорцев находились в равновесии Харди-Вайнберга (II — 27,0%, ID — 51,5%, DD — 21,5%), гена ADRB1: 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%; гена MTHFR: CC — 79,2%, CT — 19,8%, TT — 1,0%; гена ACE II — 46,3%, ID — 46,8%, DD — 6,9%. Изучены ассоциации генотипов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с АГ и ее факторами риска.

У носителей генотипа DD гена ADRA2B выявлены более высокие средние значения ИК ($25,4 \pm 0,7$ кг/м²) по сравнению с носителями генотипа ID ($23,3 \pm 0,4$ кг/м², $p = 0,009$). Носители генотипа II по уровню ИК ($24,0 \pm 0,5$ кг/м²) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов ($p = 0,112$ и $p = 0,352$ соответственно). У гомозигот DD средние значения ОТ оказались больше ($86,9 \pm 1,7$ см), чем у гомозигот II ($81,8 \pm 1,5$ см, $p = 0,025$) и у гетерозигот ($80,9 \pm 1,1$ см, $p = 0,003$).

Шорцы с ожирением в 2,8 раза чаще оказывались носителями гомозиготного по делеции генотипа по сравнению с населением с нормальной массой тела (95 % ДИ 1,60–4,71, $p = 0,001$). Относительный риск гомозиготного носительства аллеля D гена ADRA2B в когорте обследованных с повышенным ИТБ — в 1,9 раза выше, чем в группе с нормальным ИТБ (95 % ДИ 1,08–3,55, $p = 0,048$).

Выявлена связь I/D полиморфизма гена ADRA2B со следующими показателями липидного обмена. Средний уровень ТГ выше у коренных представителей, носителей гомозиготного по делеции генотипа, чем у обследованных лиц с гетерозиготным генотипом — $1,7 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($p = 0,043$). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ИА: $3,7 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,2$ соответственно ($p = 0,026$). Средний уровень ХС ЛПОНП был выше у гомозигот по аллелю D ($0,83 \pm 0,03$) по сравнению с гетерозиготами ($0,62 \pm 0,03$, $p = 0,016$). При анализе ассоциаций I/D полиморфизма данного гена с гипертриглицеридемией получено статистически значимое повышение доли гомозигот DD в 1,8 раза среди обследованных с повышенным уровнем ТГ по сравнению с группой лиц с нормальным уровнем ТГ (95 % ДИ 1,07–3,12, $p = 0,029$).

Статистически значимых различий между здоровыми шорцами и больными АГ по частотам генотипов I/D полиморфизма в гене ADRA2B выявлено не было: генотип II — RR 95 % ДИ 0,80 (0,48–1,31); генотип ID — RR 95 % ДИ 1,15 (0,88–1,51); генотип DD — RR 95 % ДИ 0,94 (0,53–1,64). Среди носителей генотипа II лица без АГ составили 29,3 %, больные АГ — 23,3 % ($p = 0,362$), среди носителей генотипа ID — 48,8 и 56,2 % ($p = 0,317$), среди носителей генотипа DD — 21,9 и 20,5 % ($p = 0,817$) соответственно. Анализ ассоциаций I/D полиморфизма гена ADRA2B с АГ и ее факторами риска представлен в таблице 1.

У носителей генотипа DD гена ACE средние значения ОХС оказались больше ($6,5 \pm 0,3$ ммоль/л), чем у обладателей гомозиготного генотипа II ($5,6 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,015$) и у гетерозигот ($5,5 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,007$). Относительный риск гомозиготного носительства аллеля D в когорте обследованных с гиперхолестеринемией в 7,9 раза выше, чем в группе лиц с нормальным уровнем ОХС (95 % ДИ 1,0–59,4, $p = 0,014$) и в 11,2 раза выше в группе респондентов с гипербетахолестеринемией, чем в группе обследованных с нормальным уровнем ХС-ЛПНП (95 % ДИ 1,50–84,0, $p = 0,002$). Аллели I и D гена ACE не ассоциированы с относи-

Таблица 1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADRA2B
С ФАКТОРАМИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Признаки	II			ID			DD		
	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ
АГ	0,362	0,80	0,48–1,31	0,317	1,15	0,88–1,51	0,817	0,94	0,53–1,64
ИМТ	0,860	1,05	0,62–1,76	0,563	0,91	0,66–1,26	0,608	1,17	0,65–2,10
Ожирение	0,454	0,72	0,29–1,78	0,042	0,56	0,28–1,10	0,001	2,75	1,60–4,71
ОТ	0,312	1,27	0,80–2,00	0,049	0,75	0,56–0,99	0,198	1,42	0,83–2,42
ИТБ	0,610	0,88	0,55–1,41	0,248	0,85	0,65–1,11	0,048	1,86	1,08–3,55
ГХС	0,523	0,86	0,54–1,36	0,910	1,02	0,76–1,36	0,576	1,18	0,66–2,09
ГТГ	0,520	0,84	0,49–1,44	0,221	0,81	0,58–1,15	0,029	1,83	1,07–3,12
ХС ЛПНП	0,637	1,08	0,65–1,78	0,876	0,86	0,61–1,21	0,482	1,27	0,71–2,25
ХС ЛПВП	0,778	0,90	0,57–1,41	0,365	0,98	0,74–1,30	0,427	1,22	0,70–2,12
ИА	0,737	1,09	0,66–1,79	0,291	0,84	0,60–1,18	0,359	1,31	0,74–2,29
СРБ	0,812	0,95	0,60–1,49	0,389	1,13	0,85–1,51	0,431	0,80	0,47–1,38
АпоВ/А	0,697	0,79	0,22–2,74	0,705	0,87	0,42–1,84	0,380	1,59	0,60–4,17

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ИТБ — индекс «талия/бедро»; ГХС — гиперхолестеринемия; ГТГ — гипертриглицеридемия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; СРБ — С-реактивный белок; АпоВ/А — отношение апобелка В к апобелку А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ А/Г ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADRB1
С ФАКТОРАМИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Признаки	AA			AG			GG		
	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ	p	RR	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
ИМТ	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
АпоВ/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

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ИТБ — индекс «талия/бедро»; ГХС — гиперхолестеринемия; ГТГ — гипертриглицеридемия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; СРБ — С-реактивный белок; АпоВ/А — отношение апобелка В к апобелку А.

тельным риском развития АГ в коренной популяции шорцев: генотип II — RR 95 % ДИ 0,89 (0,64–1,21); генотип ID — RR 95 % ДИ 1,05 (0,77–1,41); генотип DD — RR 1,6095 % ДИ (0,59–4,41). Среди носителей генотипа II больные АГ составили 42,9 %, лица без АГ — 48,4 % ($p = 0,445$), среди носителей генотипа ID — 48,0 и 46,0 % ($p = 0,773$) соответственно, среди носителей генотипа DD — 9,1 и 5,6 % ($p = 0,351$) соответственно.

При анализе ассоциаций генотипов А/Г полиморфизма гена ADRB1 с показателями липидного обмена выявлены следующие тенденции (табл. 2). Относительный риск выявить среди лиц с гетерозиготным генотипом гипоальфахолестеринемия ниже, чем у носителей генотипов AA и GG: 95 % ДИ 0,65 (0,41–1,04), $p = 0,053$. Оказалось, что у гетерозиготных обследованных 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 увеличение обследованных гомозигот по аллелю А в 1,4 раза в группе лиц с повышенным уровнем ИА по сравнению с когортой с нормальными значениями ИА: 95 % ДИ (1,07–2,02), $p = 0,014$.

В популяции шорцев аллель А гена ADRB1 ассоциирован с относительным риском развития

АГ. Среди носителей генотипа AA выявлено больше больных АГ, чем лиц с нормальным уровнем артериального давления (60,8 % против 38,7 %, $p = 0,003$). Среди носителей аллеля G лиц с АГ встречалось меньше, чем здоровых (5,4 % против 15,3 %, $p = 0,035$). Относительный риск развития АГ у респондентов с гомозиготным генотипом AA выше в 1,6 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготным генотипом GG и гетерозиготным генотипом AG (95 % ДИ 1,18–2,09, $p = 0,003$). Соответственно, у гомозиготных носителей аллеля G относительный риск развития повышенного артериального давления ниже, чем у гомозиготных носителей аллеля А и гетерозиготных лиц: RR 95 % ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p = 0,035$. Средний уровень систолического артериального давления выше у носителей гомозиготного генотипа AA ($137,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.) по сравнению с носителями гомозиготами генотипа GG ($127,4 \pm 4,0$ мм рт. ст., $p = 0,050$).

При анализе ассоциаций 4 a/4b полиморфизма гена eNOS и полиморфизма C677 T гена MTHFR с АГ и ее факторами риска среди представителей коренной этнической группы Горной Шории статистически значимых закономерностей выявлено не было.

Обсуждение

Частоты генотипов и аллелей гена ADRA2B в коренной этнической группе Горной Шории практически совпадали с данными, полученными на финской популяции — 28, 51 и 21 % [17], но отличались от частот в японской популяции [15]. Heinonen R. с соавторами (2001) и Vasudevan R. с соавторами (2008) определили, что наличие DD генотипа и носительство D-аллеля гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития эссенциальной АГ [18, 19]. В нашем исследовании взаимосвязи аллелей I/D полиморфизма с АГ выявлено не было. Отрицательная связь между данным полиморфизмом и АГ получена и в других работах [20, 21]. Однако в китайской популяции получены другие результаты: повышение артериального давления связано с аллелем I [22]. При обследовании шорцев аллель D гена ADRA2B являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению и нарушению распределения жировой ткани. Аналогичные данные получены в работе Koulu M. (1999): у гомозигот DD выявлена ассоциация с ожирением, в то время как у гомозигот II были ниже масса тела, ИК, ИТБ [22].

Накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ [23, 24]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фрамингемского исследования выявлено, что наличие аллеля D ассоциировано с АГ у мужчин, особенно с уровнем диастолического артериального давления. Высокие уровни артериального давления у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей данного генотипа заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия, а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип II гена ACE является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с АГ [25, 26]. Так, при обследовании популяции шорцев Кемеровской области не выявлены ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ.

Эпидемиологическое исследование среди коренного населения Горной Шории выявило взаимосвязь аллеля A гена ADRB1 с АГ. Сходные результаты были продемонстрированы в работе T. Nieminen и соавторов (2006) при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с уровнем артериального давления [27].

Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля 4a гена eNOS (генотип 4 a/4 a) ассоциировано с почти двукратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сравнении с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b [28]. Китайские ученые при анализе американских пациентов установили связь генотипа 4 a/4 a с повышенным риском развития ишемического инсульта [29]. Однако не во всех работах была найдена связь между 4a/4b полиморфизмом гена eNOS и риском развития АГ [30, 31]. В кемеровском исследовании также не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом данного гена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в обследованной популяции преобладал генотип 4b/4b (80,8%).

Выводы

Распространенность АГ среди коренного населения Кемеровской области составила 37,7%, что ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

Установлены особенности частот генотипов полиморфизмов генов eNOS, MTHFR и ACE: значительно реже встречаются прогностически неблагоприятные генотипы в популяции шорцев, ассоциированные у европеоидов с АГ и ее факторами риска.

Выявлена связь Ser49Gly полиморфизма гена ADRB1 с ИА, I/D полиморфизма гена ADRA2B с уровнем ТГ, ХС ЛПОНП, ИА, I/D полиморфизма гена ACE с уровнем ОХС и ХС ЛПНП.

Аллель D гена ADRA2B ассоциирован с ожирением и нарушением распределения жировой ткани.

Аллель A гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциирован с относительным риском развития АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;1:9–13. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2011;1:9–13. In Russian].
2. Appel LJ. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J Clin Hypert. 2009;11(7):358–368.
3. Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. Minerva Med. 2004;5(5):347–356.

4. Qi Y, Niu W, Zhou W, Hou S, Qiu C. Correlation between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in Chinese population. *J Hum Hypertens*. 2008;22(2):147–150.
5. Бойцов С. А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артериальная гипертензия. 2004;8(3):157–160. [Boytsov SA. Ten years of searching for the genetic basis of hypertension: challenges and prospects. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;8(3):157–160. In Russian].
6. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders hypertension. *Hypertension*. 2005;45(3):331–340.
7. Wolff B, Grabe HJ, Schluter C, Popowski K, Völzke H, Lüdemann J et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens*. 2005;23(7):1361–1366.
8. Wöwern F, Bengtsson K, Lindblad U. Functional variant in the alpha.2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):592–597.
9. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007;16(2):195–202.
10. Зивко М, Кусек Р, Галесич К. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension. *Anthropology*. 2013;37(3):765–770.
11. Kishimoto T. eNOS Glu298 Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese. *Preventive Med*. 2004;39(5):927–931.
12. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Rev Genetics*. 2006;7(11):829–840.
13. Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet*. 2010;11(6):446–450.
14. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;24(2):15.
15. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56(6):757–765.
16. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683–688.
17. Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, Alhopuro P, Karvonen MK, Lakka TA et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1516–1522.
18. Wolff B, Grabe HJ, Schluter C, Popowski K, Völzke H, Lüdemann J et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens*. 2005;23(7):1361–1366.
19. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J Shamsudin N, Ali AB. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in malaysian subjects. *Int. J Biol Sci*. 2008;4(6):362–367.
20. Baldwin CT, Schwartz F, Baima J, Burzstyn M, DeStefano AL, Gavras I et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12(9):853–857.
21. Etzel JP, Rana BK, Wen G, Parmer RJ, Schork NJ, O'Connor DT et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*. 2005;45(6):1207–1213.
22. Heinemann P, Koulu M, Pesonen U. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2429–2433.
23. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB, Atwood LD. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3197–3201.
24. Penesova A, Cizmarova E, Kvetnansky R, Koska J, Sedlakova B, Krizanov O. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Horm Metab Res*. 2006;38(9):592–597.
25. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(2):69–70.
26. Fatini C, Guazelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(11):1868–1872.
27. Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J, Rontu R, Niemelä K, Kööbi T et al. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol*. 2006;100(2):507–511.
28. Карпов Р. С., Пузырев К. В., Павлюкова Е. Н. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. *Кардиология*. 2001;6:25–30. [Karpov RS, Puzyrev KV, Pavlyukova EN. Molecular genetic analysis of left ventricular hypertrophy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2001;6:25–30. In Russian].
29. Tong Y, Yin X, Wang Z, Zhan F, Zhang Y, Ye J et al. A tailored 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):218–223.
30. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte CD. 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):235–241.
31. Nakagami H, Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Hojo Y, Kario K et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*. 1999;8(3):191–195.

Информация об авторах

Мулерова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ассистент кафедры кардиологии Новокузнецкого ГИУВ Минздрава России;

Груздева Ольга Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины;

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины;

Огарков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Новокузнецкого государ-

ственного института усовершенствования врачей Минздрава России, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Author information

Tatiana A. Mulerova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Disease, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Assistant, Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians;

Olga V. Gruzdeva, MD, PhD, Head, Laboratory of the Homeostasis Studies, Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, MDSc, Head, Laboratory of the Molecular and Genetic Studies of Internal Diseases, Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences;

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, MDSc, Professor, Corresponding Member of Medical Sciences Academy, Director, Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine Russian Academy of Sciences;

Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, MDSc, Professor, Head, Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical, Head, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Disease, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.