
УДК 616.1 (470.621)
ББК 54.10,9 (2Рос.Ады)
М 89

Муженя Д.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы (АРКБ), тел. 89034663883

Калакуток К.Б.

Главный врач Адыгейской республиканской клинической больницы, тел. 89618199999

Бжецов К.З.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 8903466082, e-mail: kazbek_2000@list.ru

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Иваненко Т.А.

Кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры экономики и управления экономического факультета Адыгейского государственного университета, тел. 89292111484

Тлиш Э.Х.

Кандидат медицинских наук, врач-ординант Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера, тел. 89183984354

Алдонина Л.Д.

Зав. радиологическим отделением Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера, тел. (8772) 54-48-03

**Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT)
и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2
(AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
у жителей Республики Адыгея
(Рецензирована)**

Аннотация

Гомо- и гетерозиготная Met235Thr аллель AGT выявлена у 31 (64,5%) из 48 обследованных жителей Республики Адыгея. В группе кардиологических больных отмечена высокая частота (84%) Met235Thr полиморфизма гена AGT. Все больные, гетерозиготные по 235 локусу гена AGT, имели различные варианты ишемической болезни сердца (ИБС) от нарушений ритма до инфаркта миокарда (ИМ), сопровождающиеся гипертонической болезнью. У доноров с наследственной отягощенностью по ССЗ в 63,6% обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель AGT. Высокая частота Met235Thr точечной мутации AGT у жителей Республики Адыгея ассоциирована с риском развития ССЗ. Гомо- и гетерозиготные A1166C аллели AGT2R1 встречаются редко (12%, в том числе 4% гомо- и 8% гетерозигот) и не ассоциированы с риском развития ССЗ.

Ключевые слова: *Met235Thr аллель гена ангиотензиногена (AGT), A1166C полиморфизм гена рецептора I-типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1), сердечно-сосудистые заболевания, ИБС, инфаркт миокарда, аллельный полиморфизм, артериальная гипертония, население Республики Адыгея.*

Muzhenya D.V.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty of Adyghe State University, ph. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of the Adyghe Republican Clinical Hospita, ph. 89034663883

Kalakutok K.B.

Head Physician of the Adyghe Republican Clinical Hospital, ph. 89618199999

Bzhetsov K.Z.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty of Adyghe State University, ph. 8903466082, e-mail: kazbek_2000@list.ru

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty of Adyghe State University, ph. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Ivanenko T.A.

Candidate of Agriculture, Assistant Professor of Economy and Management Department at Economic Faculty of Adyghe State University, ph. 89292111484

Tlish E.Kh.

Candidate of Medicine, Doctor-Resident of the Adyghe Republican Clinical Oncological Hospital, ph.89183984354

Aldonina L.D.

Head of Radiological Branch of the Adyghe Republican Clinical Oncological Hospital, ph. (8772) 54-48-03

Association Met235Thr of AGT gene polymorphism and A1166C alleles of a receptor gene of type I angiotenzinogene-2 (AGT2R1) with cardiovascular diseases at inhabitants of the Adygheya Republic

Abstract

Homo- and heterozygous Met235Thr allele of AGT was revealed at 31 (64,5%) of 48 surveyed inhabitants of Adygheya Republic. High frequency (84%) of Met235Thr of AGT gene polymorphism was marked in the group of cardiologic patients. The patients, that were heterozygous by locus 235 of AGT gene, had time-personal variants of an ischemic heart trouble from rhythm infringements to a myocardium heart attack, accompanied by hypertensive illness. Donors with hereditary burdenness by cardiovascular diseases showed heterozygous Met235Thr allele of AGT in 63,6% of cases. High frequency of Met235Thr of AGT point mutation at inhabitants of Adygheya Republic is associated with risk of development of cardiovascular diseases. Homo - and heterozygous A1166C alleles of AGT2R1 occur seldom (12%, including 4% of homo- and 8% of heterozygotes) and are not associated with risk of development of cardiovascular diseases.

Key words: *Met235Thr allele of angiotenzinogene (AGT) gene, A1166C polymorphism of a gene of a receptor of type I angiotenzinogene-2 (AGT2R1), cardiovascular diseases, ischemic heart trouble, a myocardium heart attack, allele polymorphism, an arterial hypertension, the Adygheya Republic population.*

Введение

В развитии мультифакторных сердечно-сосудистых заболеваний значительная роль отводится образу жизни и генетическим факторам. Генетическая предрасположенность к ССЗ ассоциирована с так называемыми синтропными генами. Известно около 16 генов кандидатов, среди которых особый интерес представляют гены ангиотензиногена (AGT), гены рецептора I-типа ангиотензина-2 (AGTR1) [1].

Ген ангиотензиногена расположен на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42 в том же регионе, что и ген ренина. Обнаружено более 16 точечных мутаций AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина на треонин в 235 кодоне (Met235RThr или M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met или T174M); T1198C. В промоторной области этого гена может встречаться замена гуанина на аденин в положении 6 (-6G/A). Данный полиморфизм сцеплен с M235T полиморфизмом, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии и концентрации ангиотензиногена в плазме крови [2, 3].

При исследовании M235T полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух T аллелей приводит к существенному повышению содержания ангиотензин-2 (AT II), чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией [3-5].

Согласно этногеографическим исследованиям, ассоциация M235T аллели с риском развития и прогноза исхода ССЗ в популяциях населения различается. В европейской популяции M235T (C->T) полиморфизм AGT делает прогноз течения и лечения гипертонии и ее осложнений (инфаркт миокарда) менее благоприятным. Наличие M235T варианта AGT коррелирует с разными формами гипертонии преимущественно в европейских популяциях и у японцев. В то же время при обследовании популяции европейского происхождения из Новой Зеландии было обнаружено, что мутация M235T является независимым фактором, не связанным с риском развития гипертонии, ишемической болезни сердца. У японцев также не было найдено ассоциации данного полиморфизма с ИБС. Не выявлена корреляция между M235T полиморфизмом и артериальной гипертензией (АГ) у американских негров [6-15].

Мета-анализ, проведенный в трех крупных этнических группах (европеоидной, монголоидной и негроидной), выявил ассоциацию M235T аллеля гена AGT с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии [16].

Ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) локализуется в 3-й хромосоме (3q21_3q25). Из 4-х основных видов рецепторов ангиотензин-2 наиболее значимым является рецептор ангиотензина I типа (AGT2R1), расположенный на эндотелии сосудов и опосредующий все основные эффекты ангиотензина-2 (артериальная гипертензия, которая сама по себе может привести к сердечной недостаточности или к инфаркту миокарда). Изменения экспрессии или структуры гена AGT2R1 в результате точечных мутаций (полиморфизмов) могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации элементов сосудистой стенки, окклюзии просвета сосуда, поэтому ген AGT2R1 рассматривается как один из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [17].

Описано более 10 видов мутаций гена AGT2R1, затрагивающих в основном промоторный регион. Наиболее изучена A1166C мутация AGT2R1. Замена А на С в локусе 1166 (A1166C) сказывается на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов ангиотензина-2. Впервые эта мутация описана и проанализирована в работе Bonnardeaux et al. (1994), где частоты A1166C полиморфизма изучены в европейской популяции у больных артериальной гипертензией, здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертензией, и в группе контроля с достоверно более высокой частотой мутантного С аллеля соответственно, в группе больных с клиническими проявлениями ССЗ и среди здоровых, но имеющих мутантный ген по сравнению с контрольной группой [15, 18-20]. Исследования частоты A1166C аллеля AGT2R1 в китайской популяции выявили ассоциацию СС генотипа с артериальной гипертензией (АГ). Однако, в других этногеографических группах населения не выявлено корреляции артериальной гипертензии и других ССЗ с A1166C полиморфизмом гена AGT2R1 [6, 21, 22].

По данным зарубежных исследований, проведенных с 1990 по 2007 гг., не выявлено четкой ассоциации полиморфизмов AGT и AGT2R1 с риском развития ССЗ. Тем не менее, можно утверждать, что в некоторых популяциях полиморфизмы генов AGT (M235T) и AGTR1 (A1166C) оказывают влияние на развитие ССЗ [15, 18-20].

В исследованиях отечественных и украинских авторов упоминается о высокой частоте A1166C и C1166C аллелей у жителей Европейской части России, Украины и достоверной связи этих мутаций с протромботическими изменениями гемостаза, которые приводят к ИМ, ИБС [23, 24].

Цель работы – проспективное исследование по выявлению частот M235T аллели гена AGT, A1166C полиморфизма AGT2R1 у жителей Республики Адыгея, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и обоснования этногеографических проектов для разработки региональных программ первичной профилактики ССЗ.

Материалы и методы

Выделение ДНК доноров и больных из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех»). Кровь у больных и доноров в утренние часы отобрана из локтевой вены в вакуумные пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). 1000 мкл цельной крови в пробирках на 1,5 мл (типа «Эппендорф» с замком) отцентрифугировано при 3000 об/мин и комнатной температуре (+18...+25°C) в течение 5 минут для разделения крови и удаления плазмы. Форменные элементы заморожены при -20°C на 1 час, и после полного размораживания при +18...+25°C в содержимое пробирок внесен реактив «ДНК-экспресс-кровь» в объеме, равном исходному (1 мл), все тщательно перемешано (10 секунд) на вортексе, помещено в предварительно прогретый до 98°C термостат на 15 минут. Затем пробирки охлаждены до 70°C, отцентрифугированы в высокоскоростной микроцентрифуге со скоростью 8000-14000 об/мин при +18...+25°C в течение 15 секунд. Отобранный в пластиковые пробирки супернатант использован в качестве исследуемого образца ДНК.

ПЦР с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс». Амплификация проведена в пробирках на 200 мкл с плоскими крышками (PCR@TUBES, Ахуген), с пронумерованными анализируемыми пробами и отрицательным контролем. Для каждой пробы подготовлены 2 пробирки: *N* (норма) и *P* (патология) с рабочими амплификационными смесями (НОРМА и ПАТОЛОГИЯ), полученными за 20-30 минут до ПЦР из размороженных и доведенных до комнатной температуры тщательно перемешанных комплектов реагентов («Литех») из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Tag-полимеразы. После добавления Tag-полимеразы и перемешивания пипетированием в каждую из пронумерованных пробирок (отдельно для НОРМЫ и для ПАТОЛОГИИ) внесено по 20 мкл соответствующей амплификационной смеси, добавлено во все пробирки по 1 капле (около 25 мкл) минерального масла и по 5 мкл образца анализируемой ДНК под слой масла. В качестве отрицательного контрольного образца - разбавитель в объеме 5 мкл в оба контроля. Пробирки плотно закрыты и после центрифугирования при 1500-3000 об/мин на микроцентрифуге-вортексе в течение 3-5 секунд (+18 ...+25°C) помещены в прогретый до температуры +94°C (установившаяся температура в режиме «Пауза») амплификатор (Mj Mini, Био-Рад) с режимом амплификации:

$t^{\circ}C$	Время	Количество циклов
94°	Pause	
93°	1 мин	1
93°	10 с	35
64°	10 с	
72°	20 с	
72°	1 мин	1
10°	Storage	

Детекция продуктов амплификации проведена методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле (Литех) с 1% бромистым этидием (Литех) в электрофоретической камере (SUB-CELL GT, Био-Рад) при напряженности электрического поля 10-15 В/см после внесения в лунки агарозного геля амплификата (15-20 мкл) в последовательности, соответствующей нумерации проб. Контроль за электрофоретическим разделением осуществлен визуально по движению полосы красителя от старта на 1,5–2 см (время разгонки 30 ± 2 мин).

Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении (длина волны 310 нм) в трансиллюминаторе (Gel Doc XR, Био-Рад) с помощью программы Quantity One. Наличие сигнала определяется по интенсивности свечения полос ампликонов.

Обследованные больные

В исследование включены 13 больных кардиологического отделения АРКБ (г. Майкоп, Республика Адыгея) с выраженными клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, 24 онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и без таковой, 11 доноров без клинических проявлений ССЗ (контрольная группа).

Больные с ССЗ госпитализированы в стационарное отделение с разными вариантами ишемической болезни сердца, в том числе: с нарушениями ритма в виде желудочковой экстрасистолии, пароксизмов предсердной тахикардии после перенесенного инфаркта миокарда ($n=1$); со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (ФК, $n=5$), с прогрессирующей стенокардией с исходом в стенокардию напряжения III функционального класса ($n=2$); с непроникающим (Q-негативным) инфарктом миокарда ($n=2$).

Сопутствующие заболевания и осложнения: гипертоническая болезнь (ГБ) III-стадии у всех обследованных кардиологических больных ($n=13$); хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, II-IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association).

Диагнозы кардиологических больных выставлены по клиническим, стандартным биохимическим показателям крови для данной категории больных; инструментальным исследованиям: ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографическим (ЭХО-КС).

Онкологические больные со злокачественными новообразованиями молочной железы на основании объективных данных (ЭКГ, осмотра кардиолога), наличия или отсутствия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на фоне проводимой комбинированной терапии, включающей хирургическую (секторальная или радикальная мастэктомия), лучевую (дистанционная гамма-терапия – ДГТ), химиотерапии (ПХТ), распределены на две группы. ССЗ у больных с онкопатологией характеризовались выраженной клинической картиной (ИБС, стенокардия напряжения II и III функционального класса; гипертоническая болезнь II и III стадии; симптоматическая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность II А-В стадии). У 9 из 24 онкологических больных со злокачественными новообразованиями молочной железы выявлены сопутствующие ССЗ (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, АГ и т.д.), а у 15 женщин течение основного заболевания не сопровождалось сердечно-сосудистой патологией.

Контрольная группа включает 11 здоровых доноров в возрасте от 23 до 60 лет без клинических проявлений ССЗ, подобранных эмпирически. По данным опроса, осмотра, регистрации ЭКГ у 7 из 11 доноров установлена наследственная отягощенность по ССЗ: у близких родственников выявлены различные клинические варианты ИБС и стадии гипертонической болезни (II-III).

Результаты исследований

Учитывая полиэтиологичность ССЗ, которые развиваются в пожилом возрасте, в соответствии с поставленной целью доноры и обследованные больные распределены по полу и возрастным группам. Возрастной состав доноров и обследованных больных представлен в таблице 1.

Таблица 1

Возрастные группы обследованных больных и доноров

Возрастные группы	Кардиологические больные (n=13)			Онкологические больные (n=24)		Доноры (n=11)		
	Всего	Мужч. (n=11)	Женщ. (n=2)	с ССЗ (n=9)	без ССЗ (n=15)	Всего (n=11)	Мужч. (n=2)	Женщ. (n=9)
<30	-	-	-	-	-	3	2	1
31-40	-	-	-	-	-	2	-	2
41-50	2	1	1	1	6	3	-	3
51-60	3	3	-	3	5	3	-	3
61-70	5	5	-	3	4	-	-	-
>71	3	2	1	2	-	-	-	-
Средний возраст	62	61,5	63,5	60	54	40	22	42

Как следует из таблицы 1 клинические симптомы сердечно-сосудистой патологии как основного заболевания у кардиологических больных или сопутствующего при онкопатологии проявляются в старших возрастных группах.

Частота Met235Thr аллели гена AGT

Наличие мутантной или нормальной аллели по 235 позиции гена AGT в соответствии с SNP методом определены на основании интенсивности и сочетания полос ампликонов в «НОРМЕ» и «ПАТОЛОГИИ», трактуемые как патологическая гомозиготная мутация (Pgom), гетерозиготная мутация (Gt) и нормальная гомозигота (Ngom).

Сравнительный анализ частоты точечной мутации гена AGT (Met235Thr) в обследованных группах больных и доноров представлен в таблице 2.

Таблица 2

Частота Met235Thr аллели AGT в обследованных группах больных и доноров

Обследованные группы	Всего с мутациями	Возрастные группы женщин						Возрастные группы мужчин					
		<30	31-40	41-50	51-60	61-70	>71	<30	31-40	41-50	51-60	61-70	>71
Кардиологические больные (n=13)	11	-	-	1 9%	-	-	-	-	-	1 9%	3 27%	4 36%	2 18%
Онкобольные N=24	с ССЗ (n=9)	6	-	-	3 33%	2 22%	1 11%	-	-	-	-	-	-
	без ССЗ (n=15)	7	-	-	1 6%	4 27%	2 13%	-	-	-	-	-	-
Доноры N=11	7	1 9%	2 18%	3 27%	-	-	-	1 9%	-	-	-	-	-
Всего (N=48)	31	1	2	5	7	4	1	1	-	1	3	4	2
% от всех обследованных	64,5	2	4	10,4	14,6	8,3	2	2	-	2	6,2	8,3	4

Таким образом, из 48 обследованных доноров и больных у 31 (64,5%), выявлена мутация AGT Met235Thr. В группах больных (n=37) частота Met235Thr аллели со-

ставляет 64,8% ($n=24$). У больных с клиническими проявлениями ССЗ как основного или сопутствующего заболевания ($n=22$) и без ССЗ ($n=26$) частоты полиморфизма Met235Thr различаются и составляют соответственно 77,2% и 53,8%.

Достоверных различий в частоте носительства точечной мутации Met235Thr AGT у здоровых доноров и больных с клиническими проявлениями ССЗ не выявлено (соответственно 63,6% и 77,2%), однако у 88,2% (15 из 17) больных-носителей Met235Thr аллели AGT в возрастных группах 50-70 лет отмечены тяжелые формы ССЗ.

Следовательно, ССЗ, ассоциированные с точечной мутацией Met235Thr AGT (т.е. генетическая отягощенность ССЗ, ассоциированная с данным полиморфизмом), может реализоваться после 50 лет, что в определенной степени отражает мультифакторный характер сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 3

Частота Met235Thr аллели AGT в обследованных группах больных и доноров

Мутации	Кардиологические больные ($n=13$)			Онкологические больные ($n=24$)						Доноры ($n=11$)			Всего обследованных ($n=48$)		
				с ССЗ ($n=9$)			без ССЗ ($n=15$)								
	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom
AGT Met235Thr	-	11	2	1	5	1	-	7	8	-	7	4	1	30	15
% от n в группах	-	84	16	11	55	11	-	47	53	-	64	36	2	62,5	31,2

Гомо- и гетерозиготная Met235Thr аллель AGT выявлена у 31 (64%) из 48 обследованных жителей Республики Адыгея. У 7 (64%) из 11 доноров обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель AGT. При опросе установлено, что у доноров-носителей Met235Thr аллели AGT родственники болели ИБС и гипертонией. Частота нормальной аллели экспериментально подтверждена в 31% случаев (15 из 48 жителей). Таким образом, встречаемость Met235Thr аллели AGT в обследованных группах жителей Республики Адыгея высокая.

В группе кардиологических больных отмечена высокая частота (84%) гетерозиготной точечной мутаций гена AGT Met235Thr. Все больные, гетерозиготные по 235 локусу гена AGT, имели различные варианты ИБС (от нарушений ритма до ИМ), сопровождающиеся гипертонической болезнью. Однако, у 2 больных с нормальными аллелями гена AGT была выявлена гипертоническая болезнь, ассоциированная с ИБС, в одном случае с непроникающим инфарктом миокарда, осложнившимся рецидивами острой левожелудочковой недостаточностью (отеком легкого), а во втором случае – со стенокардией напряжения III ФК (постинфарктным кардиосклерозом), ХСН-II, проявлениями мультифокального атеросклероза в виде окклюзии аортоподвздошного сегмента с обеих сторон, одностороннего стеноза общей сонной и одной из подключичных артерий – с наиболее неблагоприятным прогнозом течения и исхода данной патологии.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать об ассоциированности точечной мутации Met235Thr гена AGT с ИБС и гипертонической болезнью у населения Республики Адыгея, что согласуется с аналогичными данными, полученными при проведении исследований в европеоидных популяциях [3, 7-12, 21].

Исследования частоты мутаций AGT Met235Thr в двух группах онкобольных с сопутствующими ССЗ разной степени тяжести и без таковых позволили выявить следующие закономерности: у онкобольных с ССЗ мутации AGT Met235Thr выявлены в 6 случаях из 9 (66%), в том числе у 1 больного в гомозиготном состоянии, а у 5 – в гетерозиготной форме. В случае же больных без клинических симптомов ССЗ мутации AGT Met235Thr встречались в 7 из 15 случаев (менее 47%), причем, в 6 случаях эти мутации находились в гетерозиготном состоянии.

У 4 пациенток (в возрасте от 45 до 63 лет) с мутациями AGT Met235Thr (у 1 в гомозиготном состоянии, а у 3 в гетерозиготном) после 5-6 курсов ПХТ имели место наиболее выраженные клинические симптомы ХСН, ИБС со стенокардией напряжения II и III ФК.

Проявление сопутствующих ССЗ заболеваний и их прогрессирование у онкологических больных, носителей гетерозиготной Met235Thr аллели гена AGT, в более раннем возрасте по сравнению с кардиологическими больными можно рассматривать как провоцирующее влияние кардиотоксичных препаратов на реализацию наследственной предрасположенности (носительство мутантного гена AGT Met235Thr) к ССЗ.

Частота A1166C аллели гена AGT2R1 исследована на тех же группах доноров и больных с различной патологией, но с выраженными клиническими проявлениями ССЗ и без таковых. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота A1166C аллели гена AGT2R1 в обследованных группах больных и доноров

Полиморфизм гена AGTR1	Кардиологические больные (n=13)			Онкологические больные (n=24)						Доноры (n=11)			Всего (n=48)		
				с ССЗ (n=9)			без ССЗ (n=15)								
	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom	Pgom	Gt	Ngom
A1166C	-	1	-	-	2	-	-	-	-	2	1	6	2	4	6
% от n в группах	-	8	-	-	22	-	-	-	-	18	9	54,5	4	8	12,5

Гомо- и гетерозиготные A1166C аллели AGT2R1 у обследованных жителей Республики Адыгея встречаются редко (12,5%, в том числе 4% гомо - и 8% гетерозигот) и преимущественно у доноров с наследственной отягощенностью по ССЗ. Достоверных различий по частоте этой точечной мутации у кардиологических, онкологических больных с ССЗ и без таковых нет. Это подтверждает отсутствие ассоциации A1166C аллели AGT2R1 с риском сердечно-сосудистой патологии, т.е. A1166C аллель AGT2R1 не является генетическим предиктором развития ССЗ у населения Республики Адыгея. Следует отметить отсутствие патологической и нормальной аллели в 1166 локусе гена AGT2R1 у всех больных, независимо от ведущей патологии с осложнениями или без таковых (таблица 4).

Сравнительный анализ распространенности исследуемых полиморфизмов показал, что A1166C аллель AGT2R1 встречается значительно реже, чем Met235Thr AGT, и не является информативным генетическим параметром. Следовательно, точечная мутация (A1166C) промоторной зоны гена рецептора ангиотензиногена I типа

(AGT2R1) в меньшей степени влияет на развитие ССЗ, чем точечная мутация промоторной части гена AGT (предшественника ангиотензина-2).

Резюме. Met235Thr полиморфизм промоторной части гена AGT в большей мере ассоциирован с развитием ССЗ, чем A1166C аллель промоторной части гена AGT2R1. Выявление Met235Thr аллели гена AGT может иметь прогностическую значимость в плане развития ишемической болезни сердца и гипертонической болезни в старших возрастных группах населения Республики Адыгея.

Выводы

1. Высокая частота Met235Thr аллели гена AGT ассоциирована у жителей Республики Адыгея с риском развития ИБС и гипертонической болезни.

2. A1166C аллель промоторной зоны AGT2R1 гена не является генетическим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Отсутствие нормальной и искомой патологической аллели в 1166 локусе гена AGT2R1 у всех больных независимо от ведущей патологии с осложнениями или без таковых требует дальнейшего детального генетического анализа с целью выявления иных мутаций, специфичных для данного региона.

Примечания:

1. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев [и др.] // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 479-493.
2. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene / I. Gaillard-Sanchez [et al.] // Hum Genet. 1990. No 4. P. 341-343.
3. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Hypertension. 1999. No 5. P. 443-450.
4. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2001. No 3. P. 875-881.
5. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2003. No 6. P. 102-111.
6. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. / P.H. Huang [et al.] // Heart. 2007. No 93. P. 1064-1070.
7. Kobashi G. A case-control study of pregnancy-induced hypertension with a genetic predisposition: association of a molecular variant of angiotensinogen in the Japanese women // Hokkaido. Igaku. Zasshi. 1995. Vol. 70. P. 649-657.
8. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain is related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population / E. Martinez [et al.] // Br J Biomed Sci. 2002. No 2. P. 95-100.
9. Effect of the angiotensinogen gene Met235-->Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese populations / S. Nishiuma [et al.] // Hypertens. 1995. No 7. P. 717-722.
10. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population / N. Iwai [et al.] // Hypertension. 1995. Pt. 2, No 4. P. 688-693.
11. Genetics of arterial hypertension and hypotension / D. Roszkopf, M. Schurks [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2007. No 374. P. 429-469.

-
12. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset / S. Schmidt [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. 1995. No 7. P. 1145-1148.
 13. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya [et al.] // *Lancet*. 1995. No 345. P. 1600-1603.
 14. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese / K. Yamakawa-Kobayashi [et al.] // *Lancet*. 1995. No 346. P. 512-515.
 15. Polymorphisms of renin- angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans / C. Rotimi [et al.] // *Hypertension*. 1996. Pt. 2, No 3. P. 558-563.
 16. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2003. No 6. P. 102-111.
 17. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X.F. Jeunemaitre [et al.] // *Cell*. 1998. No 2. P. 169-180.
 18. Pratt R., Dzau V. Genomics and Hypertension. Concepts, Potential and Opportunitis // *Hypertension*. 1999. No 33. P. 238-247.
 19. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fybrinolysis: a DAMAMI-2 sub-study / N. Valeur [et al.] // *Eur. Heart J*. 2005. No 26. P. 119-127.
 20. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // *Current Hypertension Reports*. 2002. No 4. P. 333-335.
 21. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese / A. Kamitani [et al.] // *Hypertension*. 1994. No 7. P. 521-524.
 22. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann*. 2005. No 13. P. 153-156.
 23. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста / Д.А. Затейщиков [и др.] // *Грацианский Бюллетень экспериментальной биологии и медицин*. 2007. № 12. С. 605-608.
 24. Целуйко В.И., Попова Е.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда // *Серце і судини*. 2008. № 1. С. 47-53.