УДК 616.1 (470.621)
ББК 54.101 (2Рос.Ады)
Э 40

Тугуз А.Р.
Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com
Ожева Р.Ш.
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтических дисциплин медицинского института Майкопского государственного технологического университета, тел. 89851968106, e-mail: lab_genetic.ru
Муженя Д.В.
Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru
Лысенков С.П.
Доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологических дисциплин медицинского института Майкопского государственного технологического университета, тел. 89284740034, e-mail: lab_genetic.ru
Агиров А.Х.
Доктор медицинских наук, профессор, начальник Управления Федеральной службы Роспотребнадзора по Республике Адыгея, тел. (8772) 52-83-33, e-mail: tuadg@radnet.ru
Ашканова Т.М.
Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, тел. 89034663883
Иваненко Т.А.
Кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры экономики и управления экономического факультета Адыгейского государственного университета, тел. 89292111484
Анохина Е.Н.
Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615276794, e-mail: lab_genetic.ru

Экологические и генетические факторы предрасположенности населения Республики Адыгея к сердечно-сосудистым заболеваниям: частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов генов ангиотезиногена AGT и A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 AGT2R1

(Рецензирована)

Аннотация

Основные экологические факторы, влияющие на развитие ССЗ в Республике Адыгея (РА) включают природные источники ионизирующего излучения (изотопы радона и продукты его распада, содержащиеся в воздухе жилых и общественных помещений), повышенное содержание железа и марганца в питьевой воде, превышение концентраций неорганических, органических соединений и металлов: оксидов азота, углерода, серы, аммиака, углеводородов, формальдегида, фенола, свинца и кадмия в атмосферном воздухе. Частота Met235Thr полиморфизма гена AGT, ассоциированного с риском развития ССЗ, у подростков Республики Адыгея составляет 0,410, что превышает аналогичные показатели для населения Ростовской области (0,179). Не выявлено достоверных различий по частоте Met235Thr полиморфизма гена AGT в обследованных этнических группах, проживающих в Республике Адыгея.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), экологические факторы, влияющие на ССЗ, генетические факторы предрасположенности к ССЗ: полиморфизмы генов, ассоциированные с ССЗ, частоты Met235Thr, Thr174Met аллелей гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1), население Республики Адыгея.*

Tuguz A.R.
Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com
Ozheva R.Sh.
Candidate of Medicine, Associate Professor of Department of Therapeutic Disciplines, Medical Institute of Maikop State University of Technology, ph. 89851968106, e-mail: lab_genetic.ru
Muzhenya D.V.
Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru
Lysenkov S.P.
Doctor of Medicine, Professor of Department of Morphological Disciplines, Medical Institute of Maikop State University of Technology, ph. 89284740034, e-mail: lab_genetic.ru
Agirov A.Kh.
Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Federal Agency of Rospotrebnadzor in Adygheya Republic, ph. (8772) 52-83-33, e-mail: tuadg@radnet.ru
Ashkanova T.M.
Doctor of Higher Category of the Adyghe Republican Clinical Hospital, ph. 89034663883
Ivanenko T.A.
Candidate of Agriculture, Associate Professor of Economy and Management Department at Economic Faculty, Adyghe State University, ph. 89292111484
Anokhina E.N.
Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph 89615276794, e-mail: lab_genetic.ru

Ecological and genetic factors of predisposition of the population of Adygheya Republic to cardiovascular diseases: frequencies of the angiotensinogen genes Met235Thr and Thr174Met polymorphisms and A1166C alleles of angiotensinogen-2 receptor I (AGT2R1)

Abstract

The basic ecological factors influencing development of cardiovascular diseases in Adygheya Republic include natural sources of ionising radiation (radon isotopes and the products of its disintegration that are found in air of inhabited and public premises), the increased contents of iron and manganese in potable water and excess of concentration of inorganic and organic compounds and metals: oxides of nitrogen, carbon, sulphur, ammonia, hydrocarbons, formaldehyde, phenol, lead and cadmium in atmospheric air. Frequency of the AGT gene Met235Thr polymorphism associated with risk of development of cardiovascular diseases is 0,410 at teenagers of Adygheya Republic that exceeds similar indicators for the population of the Rostov region (0,179). The authors have not revealed authentic distinctions in frequency of the AGT gene Met235Thr polymorphism in the surveyed ethnic groups living in Adygheya Republic.

Key words: *cardiovascular diseases, the ecological factors influencing the cardiovascular diseases, genetic factors of predisposition to cardiovascular diseases: the polymorphisms of genes associated with cardiovascular diseases, frequencies of the angiotensinogen genes Met235Thr and Thr174Me t polymorphisms and A1166C alleles of angiotensinogen-2 receptor I (AGT2R1), the population of Adygheya Republic.*

Болезни сердечного континуума (БСК) – основная причина заболеваемости и смертности населения; в мире ежегодно от ССЗ умирает 17,5 млн. человек [1]. Россия занимает одно из первых мест среди развитых стран по заболеваемости ССЗ; число людей с впервые выявленными БСК с 2000 г. по 2009 г. возросло с 17,1 до 26,5 на 1000 населения. В 2009 году зарегистрировано 3761000 людей с диагнозом ССЗ, установленным впервые [2].

Частота БСК в Республике Адыгея (РА) на протяжении последних десяти лет (2000–2010 гг.) держится на высоком уровне и составляет 311–395 на 100 тыс. населения. Выявление причинно-следственных связей и факторов, обуславливающих ССЗ в РА может быть использовано для разработки региональных программ профилактики и промоции здоровья, так как развитие мультифакторных сердечно-сосудистых заболеваний, по данным ВОЗ, обусловлено, в основном, образом жизни, состоянием медицинского обслуживания населения, экологическими и генетическими факторами [1, 3].

Генетические или наследственные факторы в развитии ССЗ могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике современных научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков (единичных нуклеотидных замен генов, SNP – single nucleotide polymorphism, с заменой одного нуклеотида на другой), повышающих риск развития заболеваний. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [4].

В этногеографических исследованиях, проведенных с 1990 г. по 2007 г., выявлены гены – маркеры ССЗ. Из 16 генов-кандидатов, обуславливающих ССЗ, научный и практический интерес представляют гены, вовлеченные в регуляцию артериального давления (АД): гены ангиотензиногена (AGT), рецептора ангиотензиногена (AGTR). В отдельных этнических группах населения мира полиморфизмы в определенных кодонах этих генов ассоциированы с риском развития и прогнозом исхода ССЗ [5-8].

Ген ангиотензиногена (AGT) расположен на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Из 30 идентифицированых полиморфных сайтов (полиморфизмов) AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина на треонин в 235 кодоне (Met235Thr или M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met или T174M); T1198C [9, 10].

В качестве генетических маркеров ССЗ чаще всего используются полиморфные аллели, кодирующие AGT с заменой Met→Thr в кодоне 235 (Met235Thr или M235T, M→T) и Thr→Met в 174 кодоне (Thr174Met или T174M, T→M). Наличие одного или двух T аллелей AGT(235) приводит к существенному повышению ангиотензина II (AT II), поэтому M235T полиморфизм ассоциирован с артериальной гипертензией [11-13].

Мета-анализ в трех крупных этнических группах (европеоидной, монголоидной и негроидной) выявил ассоциацию M235T аллеля гена ангиотензиногена (AGT) с риском развития артериальной гипертензии у европеоидов и коренных жителей Азии (A.A. Sethi et al., S. Schmidt et al. C., Rotimi et al). Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурат Т.П. (2011 г.) установлена ассоциация полиморфных вариантов AGT M235T и T174M с ишемической болезнью сердца (ИБС) у русских г. Ростова-на-Дону Ростовской области, граничащей с Краснодарским краем [14]. В работах Калакуток З.Н., проведенных в Республике Адыгея в 2000–2002 гг., выявлена ассоциация T174M полиморфизма гена AGT с риском развития эссенциальной гипертензии преимущественно у адыгов [15].

Ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) локализуется в 3-й хромосоме (3q21_3q25). Из 4-х основных видов рецепторов ангиотензина 2 наиболее значимым является рецептор ангиотензина 1 типа (AGT2R1), расположенный на эндо-

телии сосудов и опосредующий все основные эффекты ангиотензина II (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 [16].

Описано более 10 видов мутаций гена AGT2R1, затрагивающих в основном промоторный регион. Наиболее изучена A1166C мутация AGT2R1. Замена A на C в локусе 1166 (A1166C) сказывается на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов ангиотензина II. Впервые эта мутация описана и проанализирована в работе Bonnardeaux et all. (1994 г.), где частоты A1166C полиморфизма изучены в европейской популяции у больных артериальной гипертонией, здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертонией и в группе контроля, с достоверно более высокой частотой мутантного C аллеля соответственно в группе больных с клиническими проявлениями ССЗ и среди здоровых, но имеющих мутантный ген по сравнению с контрольной группой. A1166C аллель AGT2R1 в китайской популяции ассоциирована с артериальной гипертонией (АГ) [5-8].

В других популяциях не выявлено корреляции артериальной гипертензии и других ССЗ с A1166C полиморфизмом гена AGT2R1 [17-19].

В связи с этим представляется целесообразным исследование частоты и ассоциации этих аллельных вариантов с риском развития ССЗ у здоровых жителей Республики Адыгея.

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 протромбическими изменениями гемостаза, которые приводят к инфаркту миокарда, ишемической болезни сердца [20, 21].

Исследованиями, проведенными в 2010 году Калакуток З.Н., выявлена ассоциированость Met235Thr полиморфизма гена AGT с риском развития ССЗ у жителей Республики Адыгея. У 84% обследованных кардиологических больных и 63,6% доноров с наследственной отягощенностью по ССЗ обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель AGT. Все больные, гетерозиготные по 235 локусу гена AGT, имели различные варианты ишемической болезни сердца (ИБС) – от нарушений ритма до инфаркта миокарда (ИМ), сопровождавшиеся гипертонической болезнью [11, 22].

Неблагоприятные факторы внешней среды оказывают прямое и опосредованное поражающее воздействие на иммунную систему и функционально связанную с ней сердечно-сосудистую. Радиация и промышленные токсиканты обладают прямым мутагенным эффектом, вызывая точечные замены нуклеотидов ДНК – полиморфизмы генов, способные индуцировать широкий спектр несемейных форм заболеваний. Полиморфизмы промоторных участков генов, регулирующие уровни продукции биологически активных соединений и ассоциированные с патологическими состояниями, могут накапливаться, снижая жизнеспособность популяции [3].

Цель работы: исследование частот ассоциированных с ССЗ Met235Thr и Tre174Met полиморфизмов гена AGT, A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 AGT2R1 у здоровых подростков Республики Адыгея; выявление экологических факторов окружающей среды, обуславливающих риск развития ССЗ в

Республике Адыгея.

Материалы и методы

Полиморфизмы генов, с заменой одного нуклеотида на другой, исследованы методом SNP (single nucleotide polymorphism – единичные нуклеотидные замены) на тест-системах «SNP-экспресс» НПФ «Литех» [23].

Использованные биоматериалы - периферическая кровь, отобранная в пробирки с ЭДТА (K2E, CЄ).

ДНК выделены из лейкоцитов стабилизированной ЭДТА цельной крови реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех») с последующей амплификацией на программируемом термостате Mj Mini («Био – Рад») с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех»). Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении с длиной волны 310 нм в трансиллюминаторе (Gel Doc XR, «Био-Рад») с помощью программы Quantity One [23].

Контингент обследованных лиц. Исследуемая группа включала 115 неродственных здоровых доноров (в том числе 50 юношей и 65 девушек), подобранных эмпирически из четырех этнических групп (таблица 1), проживающих в РА: адыгов (*n=60*), русских (*n=32*), армян (*n=15*), чеченцев (*n=8*) в возрасте от 14 до 29 лет (средний возраст 17,4±2,25), без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ).

Таблица 1

Распределение обследованных подростков и юношей по этническим группам

	Этнические группы обследованных подростков				
	Адыги	Русские	Армяне	Чеченцы	Всего
Количество	60	32	15	8	115
%	52,2	27,8	13	7	
Юноши	28	10	7	5	50
Девушки	32	22	8	3	65

Результаты исследований

1. Общая характеристика окружающей среды обитания в Республики Адыгея

Радиационная обстановка в целом по РА на протяжении ряда лет остается стабильной, однако природные источники ионизирующего излучения и, прежде всего, изотопы радона и продукты его распада, содержащиеся в воздухе жилых и общественных помещений, вносят основной вклад в формирование радиационного фона, влияющего на здоровье населения РА [3].

Атмосферный воздух, один из наиболее важных факторов, влияющих на здоровье населения РА, загрязняется выбросами автотранспорта – 47 тыс. тонн в год, что составляет 86% от общего объема выбросов. Лабораторный контроль по 26 показателям вы-

явил превышение содержания в атмосферном воздухе неорганических, органических соединений и металлов, оказывающих неблагоприятное воздействие на состояние здоровья населения: оксиды азота, углерода, серы, аммиак, углеводороды, формальдегид, фенол, свинец и кадмий [3].

Питьевая вода большинства источников в РА безопасна для населения, но практически во всех отмечается дефицит биогенных элементов фтора и йода. Неудовлетворительное качество питьевой воды из централизованных источников обусловлено повышенным содержанием железа и марганца. Трехкратное превышение ПДК по железу выявлено в воде централизованных систем двух городов РА (г. Майкопе, г. Адыгейске) и пяти населенных пунктов [3].

2. Сердечно-сосудистая заболеваемость взрослого, подросткового и детского контингентов населения Республики Адыгея

В структуре общей заболеваемости населения РА сердечно-сосудистые (ССЗ) занимают одно из ведущих мест. Показатель ССЗ взрослого контингента населения на протяжении последних четырех лет держится на высоком уровне и составляет 348–395–381–311 на 100 тыс. Незначительное снижение частоты БСК в 2009 г. по сравнению с 2008 г. отмечено в возрастных группах взрослых и подростков 15–17 лет. У детей до 14 лет частота ССЗ с 2008 г. по 2009 г., наоборот, возросла более чем в 2 раза [24].

Манифестация ССЗ в столь раннем возрасте свидетельствует о наследственных формах этих системных патологических процессов и возможном усилении воздействующих неблагоприятных факторов среды обитания, провоцирующих развитие ССЗ, поэтому на молекулярно-генетическом этапе работы исследованы частоты полиморфизмов генов, ассоциированных с БСК.

3. Частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков Республики Адыгея

В соответствии с SNP методом [23] наличие мутантных или нормальных аллелей по 235 и 174 позициям гена AGT и 1166 кодону рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) определены на основании интенсивности и сочетания полос ампликонов в «НОРМЕ» и «ПАТОЛОГИИ», трактуемые как нормальный гомозиготный (Ngom–Norma), гетеророзиготный (Gt) и патологический гомозиготный (Pgom) генотипы (таблица 2).

Таблица 2

Исследуемый ген/кодон	Генотипы		
	Нормальный гомозиготный (Norma)	Гетерозиготный (Gt)	Патологический Гомозиготный (Pgom)
AGT (235)	Met235 Met (MM)	Met235Thr (MT)	Thr 235Thr (TT)
AGT (174)	Thr 174Thr (TT),	Thr 174Met (TM)	Met174 Met (MM)
AGT2R1 (1166)	A1166A (AA)	A1166C (AC)	C1166C (CC)

3.1. Частоты генотипов и аллелей по 235 кодону AGT

Сравнительный анализ частот генотипов гена AGT по 235 кодону в обследованных группах доноров, проживающих в Республике Адыгея и Ростовской области, представлен в диаграммах на рисунках 1 и 2.

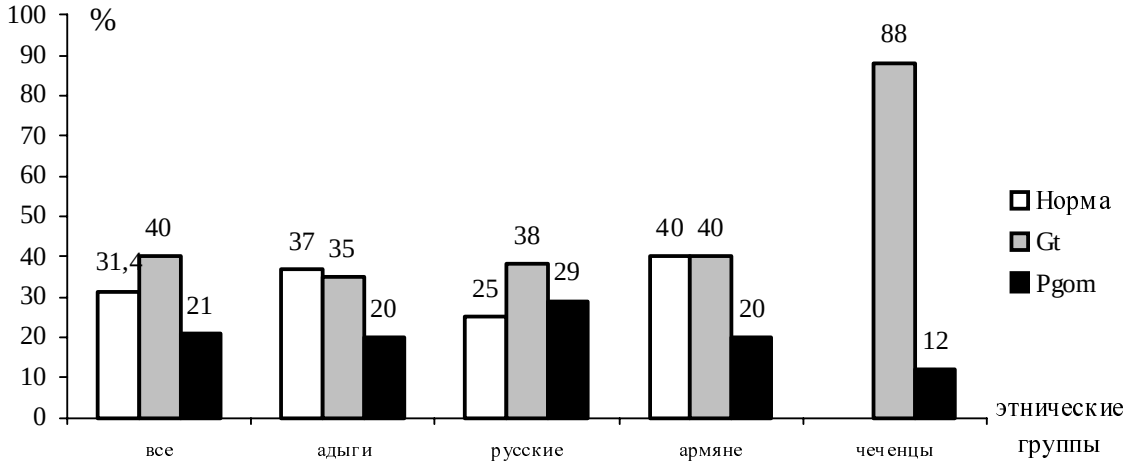

Рис. 1. Процентные соотношения генотипов AGT 235 в этнических группах адыгов, русских, армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея

В соответствии с полученными экспериментальными данными, представленными на рисунке 1, в трех обследованных этнических группах подростков: адыгов, русских и армян, проживающих на территории Республики Адыгея, не выявлено достоверных различий по частоте генотипов гена AGT 235.

Сравнительный анализ частот генотипов AGT 235 в популяциях соседних регионов Южного федерального округа (ЮФО) России, у жителей Республики Адыгея (г. Майкоп) и Ростовской области (г. Ростов-на-Дону) был проведен на основании наших экспериментальных и данных по г. Ростову-на-Дону [10] (рисунок 2).

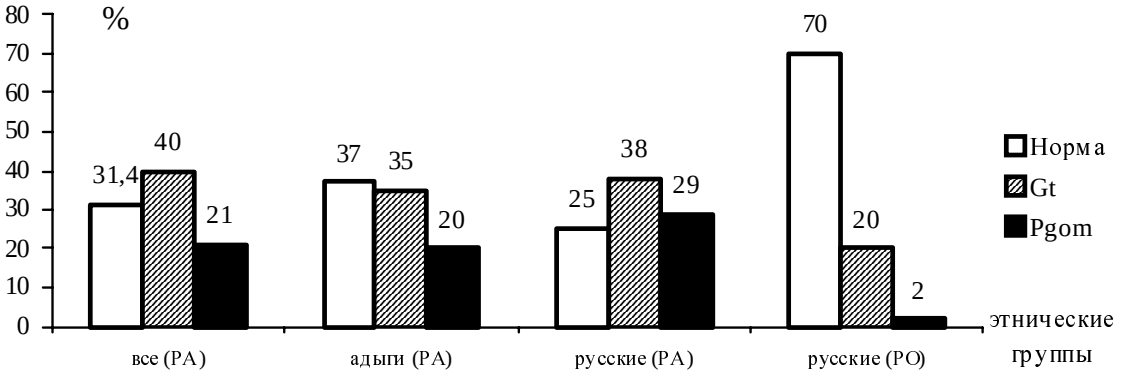

Рис. 2. Частоты генотипов AGT 235 в популяциях адыгов и этнических русских, проживающих в Республике Адыгея (РА) и Ростовской области (РО)

У этнических русских г. Ростов-на-Дону Ростовской области частота нормального генотипа гена AGT 235 составляет 0,700 или 70%, что почти в три раза превышает этот показатель для популяции русских из г. Майкопа (РА) (рис. 2). Соотношения частот гетерозиготных и патологических гомозиготных генотипов в двух группах русских из РА и РО составляют соответственно 0,380 (38%): 0,200 (20%) для гетерозиготных генотипов и 0,290 (29%): 0,02 (2%) в случае патологических гомозигот. Суммарный про-

цент гетеро- и патологических гомозигот у русских, проживающих в РА, составляет 67% (38+29), в то время как у ростовчан всего 22% (20+2) [10].

В этнических группах русских, проживающих в разных регионах ЮФО, частоты AGT 235 генотипов различаются в большей степени, чем между разными этническими группами подростков Республики Адыгея.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном негативном влиянии экологических факторов, способствующих увеличению точечных мутаций - единичных нуклеотидных замен и повышению частот патологических гомозиготных и гетерозиготных генотипов в этнически разнородных популяциях населения РА.

Сравнительный анализ частот Met235 и Thr235 аллелей AGT 235 в этнических группах обследованных подростков РА и у русских РО [10] представлены на рисунке 3.

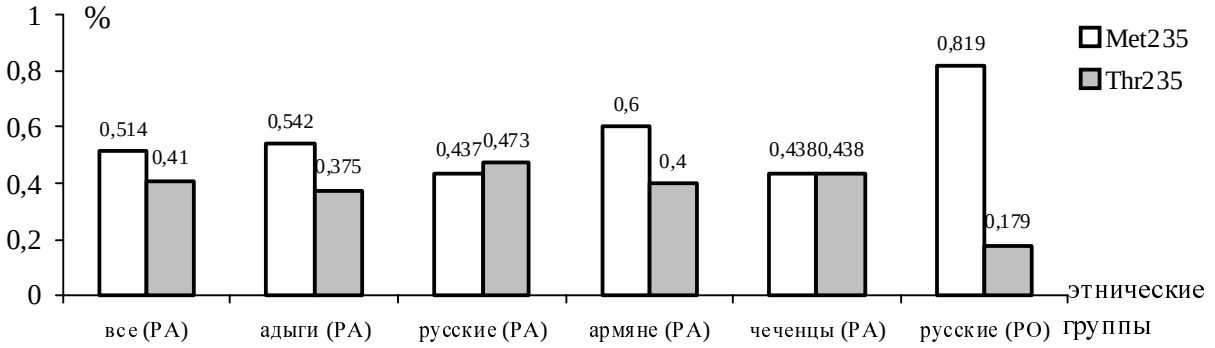

Рис. 3. Частота Met235 и Thr235 аллелей AGT в этнических группах адыгов, русских, армян, чеченцев, проживающих в Республике Адыгея (РА) и русских из Ростовской области (РО)

Достоверных различий по частотам Met235 и Thr235 аллелей гена AGT в обследованных популяциях подростков Республики Адыгея не выявлено, однако, у русских из Ростова-на-Дону частота Thr235 полиморфизма гена AGT значительно ниже, чем в популяции русских г. Майкопа (РА).

3.2. Частоты генотипов и аллелей гена AGT 174

Частоты генотипов AGT 174 Thr174Thr (TT-гомозиготного нормального), Thr174Met (TM–гетерозиготного), Met174Met (MM-гомозиготного патологического), исследованные SNP–методом в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея в сравнении с русскими из Ростова-на-Дону, представлены на рисунке 4.

В обследованных популяциях людей, проживающих в Республике Адыгея и в Ростовской области, достоверных различий по частоте генотипов AGT 174 не выявлено. Частоты Thr174 (нормальных) и 174Met (полиморфных «мутантных») аллелей гена AGT 174 в обследованных группах также достоверно не различаются (рисунок 5).

Частоты Thr174 и 174Met аллелей AGT в популяциях адыгов и русских Республики Адыгея, полученных нами в 2010–2011 гг. сопоставлены с аналогичными исследованиями Калакуток З.Н. за 2002 г. [11] (рисунок 6).

При ретроспективном анализе частот аллелей AGT174, полученных в 2002 г. (Калакуток З.Н.), в сравнении с нашими данными (2010–2011 гг.), в популяциях русских и адыгов Республики Адыгея выявлена тенденция к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT.

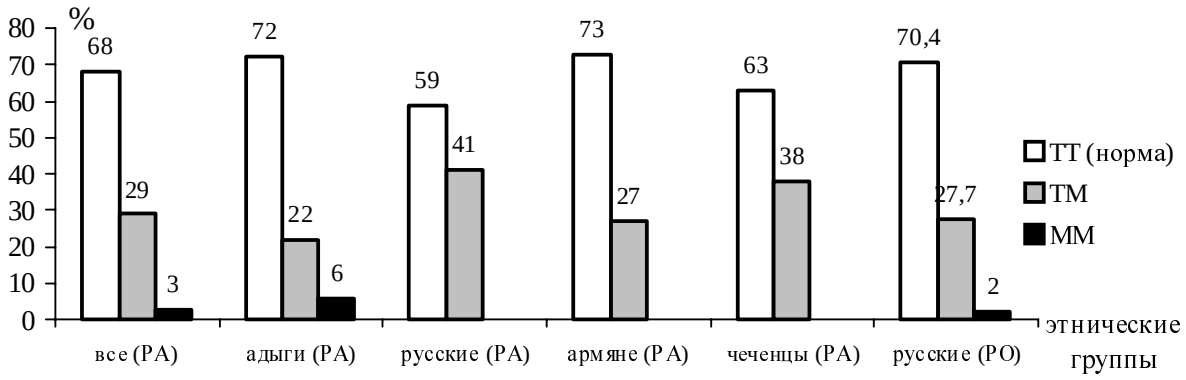

Рис. 4. Частоты (%) ТТ (нормального гомозиготного), ТМ (гетерозиготного), ММ (гомозиготного патологического) генотипов AGT 174 в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея (РА), и русских Ростовской области (РО)

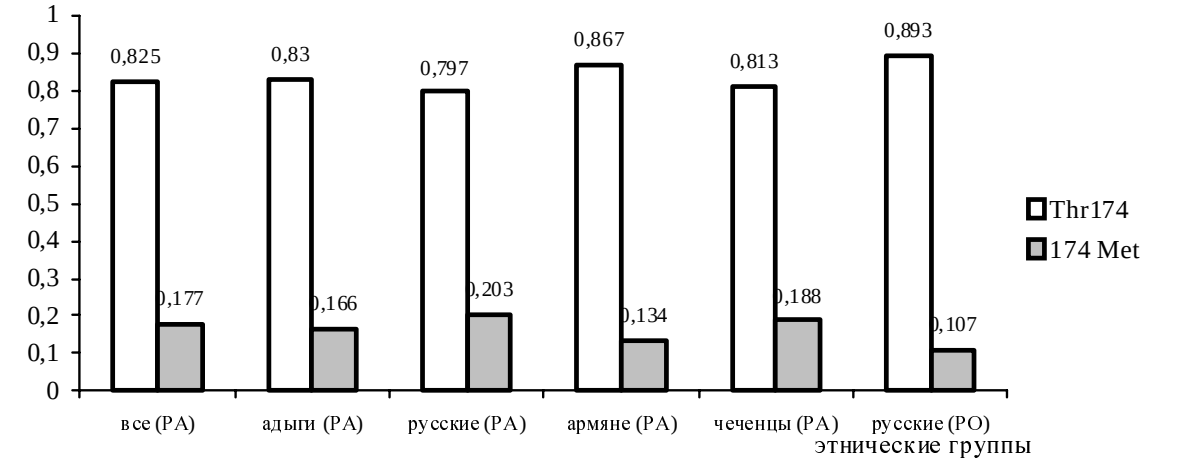

Рис. 5. Частота Thr174 и 174Met аллелей AGT 174 в популяциях адыгов, русских, армян, чеченцев, проживающих в Республике Адыгея (РА), и русских Ростовской области (РО)

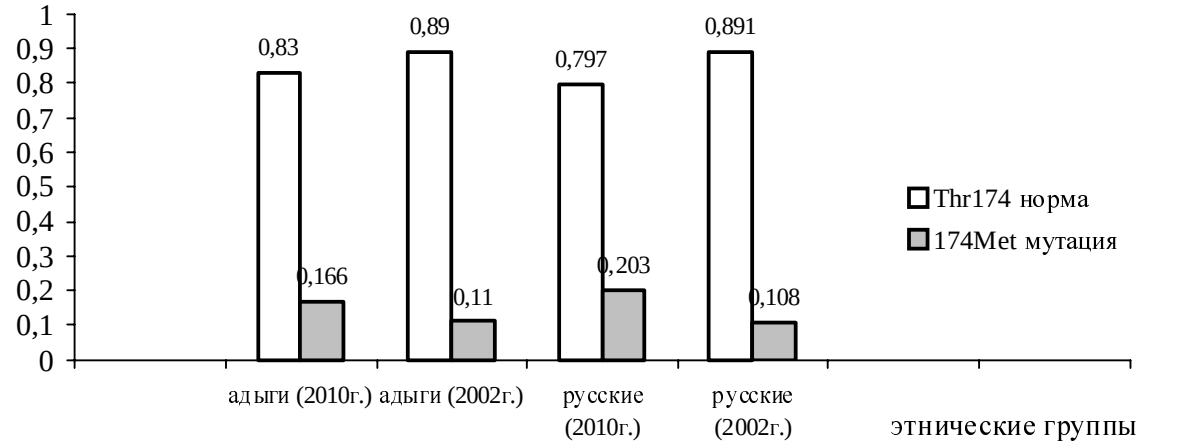

Рис. 6. Частоты Thr174 и 174Met аллелей AGT 174 в популяциях адыгов и русских Республики Адыгея в 2002 г. (Калакуток З.Н.) и 2010–2011 гг. (Тугуз А.Р.)

3.3. Частоты генотипов и A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков Республики Адыгея

В проводимых ранее зарубежных, отечественных и наших исследованиях не выявлено ассоциации A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2

(AGT2R1) с развитием ССЗ, однако в некоторых популяциях мира этот полиморфизм связывают с АГ, поэтому анализ распределения частот генотипов и аллелей AGT2R1 в подростковых группах населения Республики Адыгея представлял научный интерес [22].

Исследованные аллельные варианты AGT2R1: A1166 аллель AGT2R1 рассматривается как нормальный вариант, 1166C полиморфизм AGT2R1 как «мутантный» и в соответствии с этим различают генотипы AGT2R1: A1166A или AA - нормальный гомозиготный, A1166C или AC гетерозиготный, а C1166C или CC гомозиготный «патологический» генотип.

Данные по частотному распределению генотипов и аллелей AGT2R1 в подростковых этнических группах населения РА представлены на рисунках 7 и 8.

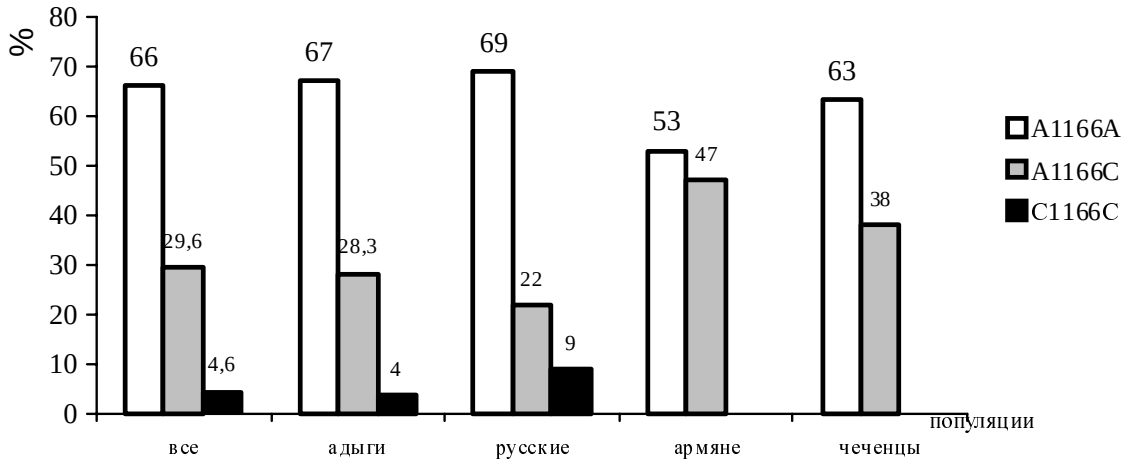

Рис. 7. Частоты (%) генотипов AGTRI типа II 1166 (A1166A – нормальный гомозиготный, A1166C – гетерозиготный, C1166C – гомозиготный мутантный) в популяциях адыгов, русских, армян, чеченцев, проживающих в Республике Адыгея

Достоверных различий по частотам (%) генотипов AGT2RI типа II 1166 в популяциях жителей Республики Адыгея не выявлено. У подростков армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея, частота гетерозиготного AC генотипа выше, чем у представителей коренных национальностей – адыгов и русских.

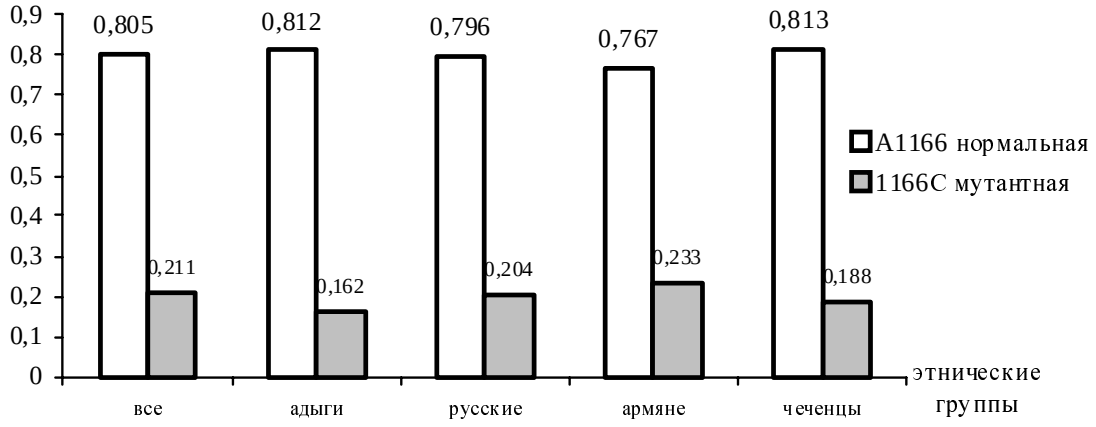

Рис. 8. Частоты A1166 (нормальных) и 1166C («мутантных») полиморфизмов гена AGT2RI в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев Республики Адыгея

Частоты «нормальных» A1166 и «полиморфных» 1166C аллелей гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков адыгов, русских, армян и чеченцев не различаются.

3.4. Соотношение частот генотипов и аллелей генов ангиотензиногена (AGT) и рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в подростковых группах населения Республики Адыгея

Соотношение частот «нормальных» гомозиготных, гетерозиготных и «мутантных» гомозиготных генотипов в 174 и 235 позициях гена ангиотензиногена и в 1166 позиции рецептора 1 типа ангиотензиногена отражены на рисунке 9.

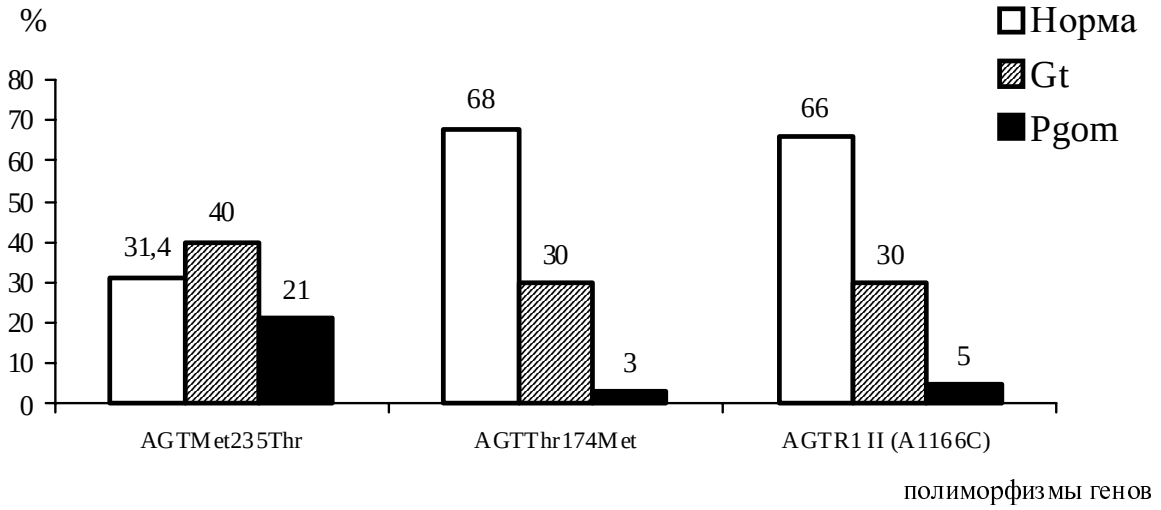

Рис. 9. Процентные соотношения нормальных, гетерозиготных и полиморфных генотипов в AGT (235; 174) и AGTRI типа II в группе юношей и подростков, проживающих в Республике Адыгея

Сравнительный анализ частот нормальных и полиморфных аллелей AGT (235; 174) и AGT2RI представлен на рисунке 10.

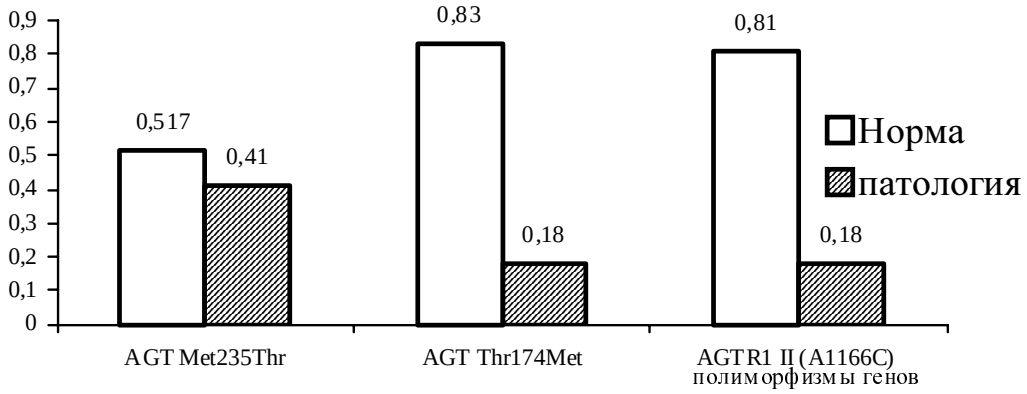

Рис. 10. Частоты аллелей AGT (235; 174) и AGT2RI в группе юношей

Из представленных данных следует, что в генах, ответственных за продукцию и реализацию биологических эффектов ангиотензина, точечные мутации чаще всего выявляются в 235 позиции гена ангитензиногена.

Выводы

1. В подростковых этнических группах населения г. Майкопа выявлена высокая частота точечных мутаций гена ангиотензиногена, ассоциированная с риском развития ССЗ у жителей Республики Адыгея.

2. В популяции этнических русских города Майкопа Республики Адыгея частота Thr235 полиморфизма гена AGT значительно выше, чем у русских города Ростова-на-Дону.

3. Отмечена тенденция к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT в популяциях русских и адыгов Республики Адыгея за период с 2002 г. по 2010–2011 гг.

4. Основные неблагоприятные экологические факторы, способствующие развитию ССЗ в Республике Адыгея, обусловлены превышением содержания в атмосферном воздухе неорганических, органических соединений и металлов; железа в питьевой воде; изотопов радона и продуктов его распада в воздухе жилых и общественных помещений.

Примечания:

1. WHO Global InfoBase. URL: http://infobase.wno.int
2. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2009 г.: стат. материалы, М., 2010. 191 с.
3. Управление Роспотребнадзора по Республике Адыгея. URL:http://01.rospotrebnadzor.ru
4. Ioannidis I. P.A. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. 2003. Vol. 9, No. 4. P. 136-138.
5. Pratt R., Dzau V. Genomics and Hypertension. Concepts, Potential, and Opportunitis // Hypertension. 1999. No. 33. P. 238-247.
6. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans / C. Rotimi [et al.] // Hypertension. 1996. Pt. 2, No. 3. P. 558-563.
7. 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.
8. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Current Hypertension Reports. 2002. No. 4. P. 333-335.

References:

1. WHO Global InfoBase. URL: http://infobase.wno.int
2. Medical and demographic indices of the Russian Federation. 2009: stat. materials, M., 2010. 191 p.
3. The management of the Russian consumers' inspectorate of the Republic of Adygheya. URL: http://01.rospotrebnadzor.ru
4. Ioannidis I. P.A. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. 2003. Vol. 9, No. 4. P. 136-138.
5. Pratt R., Dzau V. Genomics and Hypertension. Concepts, Potential, and Opportunitis // Hypertension. 1999. No. 33. P. 238-247.
6. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans / C. Rotimi [et al.] // Hypertension. 1996. Pt. 2, No. 3. P. 558-563.
7. 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.
8. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Current Hypertension Reports. 2002. No. 4. P. 333-335.

9. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene / I. Gaillard-Sanchez, M.G. Mattei, E. Clauser [et al.] // Hum Genet. 1990. No. 4. P. 341-343.
10. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Hypertension. 1999. No. 5. P. 443-450.
11. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Hypertension. 1999. No. 5. P. 443-450.
12. 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.
13. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2003. No. 6. P. 102-111.
14. Нгуен Т.Ч., Шкурат Т.П. Исследование ассоциации T174M И M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции // Эпидемиология. 2010. Т. 11. С. 114-121.
15. Калакуток З.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертонии у адыгов и русских: дис. … канд. мед. наук. Уфа, 2002.
16. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X.F. Jeunemaitre [et al.] // Cell. 1998. No. 2. P. 169-180.
17. 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.
18. 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.
19. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // Asian Cardiovasc. Tho-

9. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene / I. Gaillard-Sanchez, M.G. Mattei, E. Clauser [et al.] // Hum Genet. 1990. No. 4. P. 341-343.
10. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Hypertension. 1999. No. 5. P. 443-450.
11. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Hypertension. 1999. No. 5. P. 443-450.
12. 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.
13. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2003. No. 6. P. 102-111.
14. Nguen T.Ch., Shkurat T.P. The research of T174M association and M235T angiotensinogen gene with ischemia in the Rostov population // Epidemiology. 2010. Vol. 11. P. 114-121.
15. Kalakutok Z.N. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of essential hypertension development of the Adyghe and Russian people: Dissertation for the Candidate of Medical sciences degree. Ufa, 2002.
16. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X.F. Jeunemaitre [et al.] // Cell. 1998. No. 2. P. 169-180.
17. 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.
18. 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.
19. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // Asian Cardiovasc. Tho-

rac. Ann. 2005. No. 13. P. 153-156.

20. 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.

21. Целуйко В.И., Попова Е.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда // Серце і судини. 2008. № 1. С. 47-53.

22. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2 RI) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея / Д.В. Муженя [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. «Естественно-математические и технические науки». 2010. Вып. 3(67). С. 125-134. URL: http://vestnik.adygnet.ru

23. Руководство по применению «SNP-экспресс». М.: Литех, 2008. 32 с.

24. Экология и здоровье детского и подросткового населения Республики Адыгея / А.Х. Агиров [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011. № 9. С. 196-201.

rac. Ann. 2005. No. 13. P. 153-156.

20. The research of anticoagulating properties of endothelium by means of standard veinocclusive test / D.A. Zateyshchikov [etc.] // Gratsian Bulletin of experimental biology and medicine. 2007. No. 12. P. 605-608.

21. Tseluyko V. I., Popova E.I. The genetic aspects of myocardial infarction // Heart and blood vessels. 2008. No. 1. P. 47-53.

22. Met235Thr association of polymorphism of a angiotensinogen gene (AGT) and A1166C allele of the receptor of I type of angiotenzinogen-2 (AGT2 RI) with cardiovascular diseases (CVD) of the population of the Republic of Adygheya / D.V. Muzhenya [etc.] // Bulletin of the Adyghe State university. Series «Natural-mathematical and technical science». 2010. Iss. 3(67). P. 125-134. URL: http://vestnik.adygnet.ru

23. Reference guide for «SNP-express». M.: Litekh, 2008. 32 p.

24. The ecology and health of the children and teenagers of the Republic of Adygheya / A.Kh. Agirov [etc.] // Basic research. 2011. No. 9. P. 196-201.