

© МАРТЫНОВА Е. А., ШЕСТЕРНЯ П. А., НИКУЛИНА С. Ю.

УДК 616.127-005.8:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ШЕСТОЙ ХРОМОСОМЫ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Е. А. Мартынова, П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,
зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

Резюме. Проведен анализ взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs619203* (6q22) гена *ROS1* и *rs499818* (6p24.1) с развитием инфаркта миокарда (ИМ). Группа больных ИМ ($n=243$) и группа контроля ($n=280$) статистически не различались по полу, возрасту, наличию в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела и ожирения, абдоминального типа ожирения и курения. Выявлена статистически значимая ассоциация генотипа *CC rs619203* (6q22) гена *ROS1* с развитием ИМ как в общей группе, так и при раздельном гендерном анализе и наличием отягощенной наследственности. Генотип *CC rs619203* (6q22) гена *ROS1* можно рассматривать как генетический предиктор ИМ, независимый как от «традиционных» факторов риска, так и от наличия отягощенного семейного анамнеза.
Ключевые слова: инфаркт миокарда, 6 хромосома, однонуклеотидный полиморфизм, *rs619203*, *rs499818*, отягощенная наследственность.

В большинстве экономически развитых стран, несмотря на существенные успехи по снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), в первую очередь за счет широкого внедрения в практику инвазивных вмешательств, проведения ранней реваскуляризации и агрессивной антитромбоцитарной терапии, заболеваемость ИБС остается практически на прежнем уровне [10, 13]. Огромное социально-экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний обуславливает пристальное внимание к мероприятиям по их первичной профилактике [1, 3, 5].

Улучшение первичной профилактики основывается как на внедрении широкого спектра административных и организационных мер со стороны государства, так и разработку новых возможностей в стратификации риска. Определение целевой группы для проведения первичной профилактики является важным условием для решения задачи по снижению заболеваемости. Одним из перспективных направлений научных изысканий является поиск генетических предикторов заболевания. Существенным преимуществом характеристик генотипа человека по сравнению с традиционными факторами риска является их неизменность в течение жизни. Изучение генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний определено как одно из приоритетных направлений научных исследований [4].

Настоящий переворот в изучении генетики ИБС и ИМ произвели данные полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study-GWAS), выявивших участки генома, взаимосвязь которых с развитием ИБС и ИМ не вызывает сомнений, но механизм реализации их эффекта остается неизвестным до настоящего времени. В течение пяти лет, прошедших после публикации результатов первых GWAS (2007), открыты несколько десятков однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с развитием ИБС и ИМ [6, 11, 12]. Взаимосвязь с развитием ИМ выявлена для некоторых ОНП, расположенных на 6

хромосоме генотипа человека.

— *rs619203*, расположенный на длинном плече 6 хромосомы (локус 6q22), входит в состав гена, кодирующего синтез белка — рецептора тирозин киназы (*ROS1*). Ассоциация с развитием ИБС и ИМ подтверждена в ряде исследований [8, 14].

— *rs499818*, расположенный на коротком плече 6 хромосомы (локус 6p24.1). На сегодняшний день известно, что *rs499818* не входит в структуру ни одного изученного гена, но его взаимосвязь с ИМ и ИБС показана в ряде исследований [7, 9].

Целью нашей работы было изучить взаимосвязь двух ОНП, расположенных на шестой хромосоме — *rs619203* (6q22) и *rs499818* (6p24.1), с риском развития ИМ в сибирской популяции.

Материалы и методы

В исследование включались больные ИМ, госпитализированные в кардиологический центр МБУЗ «Городская клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона» г. Красноярска, удовлетворяющие критериям включения. Критериями включения были:

- 1) верифицированный на основании клинической картины, данных ЭКГ и исследования маркеров некроза миокарда диагноз ИМ, согласно критериям ВНОК (2007) и ЕОК (2006);
- 2) мужчины и женщины в возрасте ≤ 65 лет;
- 3) европеоидная раса;
- 4) наличие подписанного информированного согласия пациента.

Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 11/2008 от 26.11.2008 г.).

Всего в исследование за период с 01.01.2009 по 30.06.2010 гг. было включено 243 больных ИМ (192 мужчин и 51 женщина) в возрасте от 28 до 65 лет (средний возраст — $54,14 \pm 6,79$ лет; квартили 25%, 50%, 75% = 50,0/55,0/60,0

соответственно). Группу контроля составили 280 человек (221 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст – $54,64 \pm 9,34$ лет; квартили 25%, 50%, 75% = 48,8/56,2/62,5 соответственно). Группы статистически не различались по возрасту ($p = 0,084$).

Контрольная группа была сформирована на основе популяционной выборки г. Новосибирска (9397 человек), выполненной в рамках международного проекта HAPIEE. Программа обследования всех участников включала: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес, окружность талии), анамнез курения, исследование уровня общего холестерина, семейный анамнез ИБС, 12-канальную ЭКГ покоя. Наличие ИБС исключалось на основании стандартного эпидемиологического вопросаника Rose (1977).

Группа больных ИМ статистически значимо не отличалась от контрольной группы по таким общепризнанным факторам риска ИБС, как: наличие артериальной гипертензии ($p = 0,198$), сахарного диабета ($p = 0,117$), гиперхолестеринемии ($p = 0,163$), избыточной массы тела и ожирения ($p = 0,439$), абдоминального типа ожирения ($p = 0,760$), анамнезу курения ($p = 0,590$). Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина крови больше 5,0 ммоль/л. При определении избыточной массы тела и ожирения нами использовалась классификация ВОЗ, основанная на вычислении индекса массы тела (ИМТ) по формуле Quetelet ($\text{масса(кг)}/\text{рост(м)}^2$). Нормальной принималась масса тела при ИМТ = 18,5-24,9, избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ = 25,0-29,9, ожирение – при ИМТ ≥ 30 . Абдоминальный тип ожирения определялся при окружности талии превышающей 94 см у мужчин и 80 см у женщин. Исследуемая группа и группа контроля статистически значимо различались отягощенностью по ИБС ($p = 0,004$). Семейный анамнез был известен у 225 человек в группе ИМ и 277 человек в группе контроля. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе AB 7900HT. В исследовании изучались два ОНП, расположенные на шестой хромосоме *rs1619203* (6q22), *rs499818* (6p24.1).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Признаки		ИМ (n=243)	Контроль (n=280)	Значение p
		абс. (%)	абс. (%)	
Пол	Мужской	192 (79%)	221 (78,9%)	0,981
	Женский	51 (21%)	59 (21,1%)	
Масса тела (ИМТ)	ИМТ 18,5-24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,734
	ИМТ 25-29,9	112 (46,1%)	127 (45,4%)	
	ИМТ ≥ 30	70 (28,8%)	77 (27,5%)	
Избыточная масса тела и ожирение	Нет ИМТ 18,5-24,9	58 (23,9%)	76 (27,1%)	0,439
	Да ИМТ ≥ 25	182 (74,9%)	204 (72,9%)	
Абдоминальный тип ожирения		144 (59,3%)	151 (53,9%)	0,760
Анамнез курения	Нет	60 (24,7%)	75 (26,8%)	0,590
	Да	158 (65%)	172 (61,4%)	
	В прошлом	21 (8,6%)	30 (10,7%)	
Гипертоническая болезнь в анамнезе		177 (72,8%)	193 (68,9%)	0,198
Сахарный диабет в анамнезе		28 (11,5%)	46 (16,4%)	0,117
Гиперхолестеринемия		155 (63,8%)	208 (74,3%)	0,163
Отягощенная наследственность по ИБС		96 (42,7%)	84 (30,3%)	0,004

наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для оценки риска развития инфаркта миокарда по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2×2 с расчетом доверительных интервалов.

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлена ассоциация ОНП *rs619203* (6q22) гена ROS1c развитием ИМ. При анализе распределения частот генотипа CC *rs619203* выявлены статистически значимые различия между группами ИМ и контроля. Так, носителей генотипа CC *rs619203* в исследуемой группе было 13,6%, в контрольной группе – 4,7% ($p = 0,003$).

При раздельном гендерном анализе статистически значимые различия по *rs619203* между группами ИМ и контроля ОНП сохранялись. У мужчин и у женщин так же, как и в общей группе, генотип CC *rs619203* ассоциировался с инфарктом миокарда. Данные представлены в табл. 2. Группы ИМ и контроля по генотипам ОНП *rs499818* статистически значимо не различались ни в общей группе, ни с учетом половых различий.

Выявлено, что у носителей генотипа *CC rs619203* риск развития ИМ был втрое больше, чем у носителей аллеля G – генотипы CG или GG (ОШ = 3,18; 95% ДИ = 1,60-6,33).

Полученные данные не противоречат результатам работы В. Н. Максимова с соавт. (2012), в которой было показано протективное значение аллеля G *rs619203* (ОШ = 0,67; 95% ДИ 0,47-0,96). У носителей генотипа *CC* отмечался более высокий уровень триглицеридов и меньшие значения ЛПВП [2]. В доступной литературе нами не найдено ни одной работы, изучавшей взаимосвязь данных генетических маркеров с отягощенной наследственностью.

Учитывая, что исходно группы ИМ и контроля различались по отягощенному семейному анамнезу ИБС, мы провели отдельный анализ у лиц с отягощенной наследственностью и без семейного анамнеза по ИБС. Риск развития ИМ у носителей генотипа *CC rs619203* был сопоставим как у лиц без семейного анамнеза ИБС (ОШ = 3,22; 95% ДИ = 1,49-6,97), так и в группе с отягощенной наследственностью по ИБС (ОШ = 3,54; 95% ДИ = 1,57-7,98).

Таким образом, в результате нашей работы доказана независимая предикторная роль ОНП *rs619203* локуса 6q22 в развитии ИМ вне зависимости от наличия традиционных факторов риска, в т.ч. и отягощенной наследственности. Современные возможности быстрого секвенирования до 50 билионов ОНП в сутки открывают новые перспективы для использования на практике информации о генотипе человека в индивидуальной оценке риска развития заболевания [15].

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF 6 CHROMOSOME WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E. A. Martynova, P. A. Shesternya, S. Yu. Nikulina
Krasnoyarsk State Medical University named
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The analysis of the relationship of nucleotide polymorphisms (SNPs) *rs619203* (6q22) gene *ROS1* and *rs499818* (6p24.1) with myocardial infarction (MI). The group of patients with MI (n = 243) and control group (n = 280) was not statistically different by gender, age, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, overweight and obesity, abdominal type of obesity and smoking. It was revealed statistically significant association of genotype *CC rs619203* (6q22) gene *ROS1* with the development of MI as in the main group, and in the separate gender analysis and the presence of family history. *CC* genotype *rs619203* (6q22) gene *ROS1* can be considered as a genetic predictor of myocardial infarction, independent from both the "traditional" risk factors, and the availability of family history.

Key words: myocardial infarction, 6 chromosome, nucleotide polymorphisms, *rs619203*, *rs499818*, family history.

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6, Приложение 2. – С. 1-64.
2. Максимов В. Н., Куликов И. В., Орлов П. С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 24-29.

Таблица 2

Распределение частот генотипов *rs619203* в общей группе и при разделении по полу

Показатель	Генотипы <i>rs619203</i>			
	GG	CG	CC	Аллель С (CC+CG)
ИМ (общая группа)	118 (50,0%)	86 (36,4%)	32 (13,6%)	118 (50,0%)
Контроль (общая группа)	138 (54,1%)	105 (41,2%)	12 (4,7%)	117 (45,9%)
p	0,361	0,187	0,003	0,361
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	3,18 (1,60-6,33)			
ИМ (мужчины)	87 (46,8%)	73 (39,2%)	26 (14,0%)	99 (53,2%)
Контроль (мужчины)	111 (55,8%)	77 (38,7%)	11 (5,5%)	88 (44,2%)
p	0,077	0,274	0,005	0,077
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	2,78 (1,33-5,80)			
ИМ (женщины)	31 (62,0%)	13 (26,0%)	6 (12,0%)	19 (38,0%)
Контроль (женщины)	27 (48,2%)	28 (50,0%)	1 (1,8%)	29 (51,8%)
p	0,155	0,011	0,035	0,155
ОШ (CC/ CG+GG), 95% ДИ	7,50 (0,87-64,63)			

3. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 4-9.

4. Постановление президиума РАМН. Развитие научных исследований и научной инфраструктуры в рамках задач платформы «Сердечно-сосудистые заболевания» // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 14-15.

5. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 97, № 5. – С. 6-11.

6. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // Nature Genetics. – 2012. – Vol. 45, № 1. – P. 25-33.

7. Franceschini N., Carty C., Buzkova P. et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study // Circ Cardiovasc Genet. – 2011. – Vol. 4, № 6. – P. 661-672.

8. Horne B.D., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. et al. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study // American Heart J. – 2007. – Vol. 154, № 5. – P. 969-975.

9. Larson M. G., Atwood L. D., Benjamin E. J. et al. Framingham Heart Study 100K project: genome-wide associations for cardiovascular disease outcomes // BMC Med Genet. – 2007. – № 8, Suppl 1. – S5.

10. Perk J., Backer G. D., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

11. Prins B. P., Lagou V., Asselbergs F. W. et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 1-10.

12. Roberts R., Stewart A.F. Genetics of coronary artery disease in the 21st century // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, № 9. — P. 536-540.

13. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. — 2012. — Vol. 125. — P. 2-220.

14. Shiffman D., Ellis S. G., Rowland C. M. et al. Identification

of four gene variants associated with myocardial infarction // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77, № 4. — P. 596-605.

15. Ware J. S., Roberts A. M., Cook S. A. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalized medicine: implications for the next generation cardiologist // Heart. — 2012. — Vol. 98, № 4. — P. 276-281.

Сведения об авторах

Мартынова Елена Андреевна — аспирант каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: tlienamore@mail.ru.

Шестерня Павел Анатольевич — к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shesternya75@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru.

© АКСЕНОВА Т. А., ГОРБУНОВ В. В.

УДК 616.12-008.331.1

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
ректор — д. м. н., проф. А. В. Говорин; кафедра пропедевтики внутренних болезней,
зав. — д. м. н., проф. В. В. Горбунов.

Резюме. *Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2-й стадии. Всем пациентам проводилось исследование вазомоторной функции эндотелия, определение количества десквамированных эндотелиоцитов по методу J. Hladovec, эхокардиография с исследованием индекса массы миокарда левого желудочка. Определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли проведено по модифицированной методике R. Henkin. У 75 больных обнаружен высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, у 39 — нормальный. У больных с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия и большая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка.*

Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.*

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — серьезный независимый прогностический фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. На сегодняшний день формирование ГЛЖ рассматривается как компенсаторный механизм, состоящий в ремоделировании миокарда в ответ на перегрузку левого желудочка и направленный на поддержание в этих условиях достаточной насосной функции сердца. Современные исследования продемонстрировали, что воздействие механических стимулов на миокард вызывает целый каскад последовательно возникающих изменений на нейрогуморальном и молекулярном уровнях [12, 13]. Имеются данные о взаимосвязи гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия [14], более частом развитии ГЛЖ у пациентов с повышенным употреблением поваренной соли [6]. Исследования позволили отнести к стимуляторам гипертрофии миокарда эндотелин-1, который участвует в реализации гипертрофического ответа на гемодинамические стимулы [8]. У пациентов с ГЛЖ, развившейся на фоне резистентной артериальной гипертензии, выявлены изменения цитокинового статуса и признаки

неспецифического воспаления [5]. Внимание исследователей к данным фактам продиктовано тем, что изменения миокарда при ГЛЖ лишь отчасти могут быть объяснены с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. Не исследовалось сочетанное влияние эндотелиальной дисфункции и повышенной вкусовой чувствительности к поваренной соли на процессы формирования ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью.

Цель нашего исследования: выявить влияние нарушений вазомоторной функции эндотелия и повышения вкусовой чувствительности к поваренной соли на процесс развития ГЛЖ у больных гипертонической болезнью 1-2 стадии

Материалы и методы

Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2 стадии. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, 3 стадия гипертонической болезни, нарушение функции печени, почек, щитовидной железы, беременность. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, все обследованные подписали добровольное информированное