

### Литература

1. Бокерия Л. А., Ревитшвили А. Ш., Оганов Р. Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53-77.
2. Воронина Е. Н., Филипенко М. Л., Сергеевичев Д. С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 553-564.
3. Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунова О. Г. и др. Качество жизни населения Сибири // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 52-55.
4. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса: пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
5. Суслина З. А., Фоякин А. В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемического инсульта // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 220-230.
6. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
7. Falk R. H. Atrial fibrillation // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1067-1078.
8. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S. et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke // Nat. Genet. – 2009. –

Vol. 41. – P. 876 - 878.

9. Kritzik M., Savage B., Nugent D. J. et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha 2 gene define multiple alleles which are associated with differences in platelet alpha 2 beta 1 // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 2382 - 2388.
10. Kunicki T. J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693 - 2703.
11. Levy S., Breithardt G., Campbell R. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for anagemet. The Working Group. Report of the European society of cardiology // Eur. Hert J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1294-320.

### Сведения об авторах

Аксютин Наталья Валерьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: aks-n-v@yandex.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – г.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – г. м. н., проф. кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shulman36@mail.ru.

Назаров Борис Васильевич – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: zdrav\_nva@list.ru.

Максимов Владимир Николаевич – г. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Россовская Мария Львовна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: mgross@mail.ru.

Козлов Василий Владимирович – к. м. н., доцент кафедры ОЗиЗ КрасГМУ; e-mail: kvv.doc@gmail.com.

Поплавская Елена Евгеньевна – студентка 6 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: alenka2112@mail.ru.

Беспалов Андрей Владимирович – студент 5 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail:farsajin@yandex.ru.

© ПЛАТУНОВА И. М., НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРКАШИНА И. И., ВОЕВОДА М. И., ОРЛОВ П. С., МАКСИМОВ В. Н., НИКУЛИН Д. А., ПРОКОПЕНКО С. В.

УДК 575.174.015.3:616.831-005.4

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS699 ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT) С ГЕМОРАГИЧЕСКИМ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТАМИ

И. М. Платунова<sup>1</sup>, С. Ю. Никулина<sup>1</sup>, И. И. Черкашина<sup>1</sup>, М. И. Воевода<sup>2</sup>, П. С. Орлов<sup>3</sup>,  
В. Н. Максимов<sup>2</sup>, Д. А. Никулин<sup>4</sup>, С. В. Прокопенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, М. И. Воевода; <sup>3</sup>ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН, директор – академик РАН Н. А. Колчанов; <sup>4</sup>ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, гл. врач – Б. В. Баранкин.

**Резюме.** Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей rs699 гена ангиотензиногена (AGT) у больных ишемическим и геморрагическим инсультом. В исследование включены 170 человек в возрасте до 70 лет с верифицированным инсультом, лица группы сравнения, страдающие гипертонической болезнью в количестве 276 человек. Установлено, что полиморфизм rs699 гена AGT ассоциирован с инсультом и является важным компонентом наследственной предрасположенности к развитию гипертонической болезни и инсульта.

**Ключевые слова:** AGT, генетический полиморфизм, rs699, гипертоническая болезнь, факторы риска, инсульт.

Сердечно-сосудистая патология в течение многих десятилетий удерживает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к летальным исходам, как в Российской Федерации, так и во всем мире. Артериальная гипертензия

является одним из наиболее значимых факторов в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Инсульт занимает 2-е место среди причин смерти и первичной инвалидизации [1, 2, 5], что является причиной

постоянного поиска новых решений в вопросе первичной профилактики в развитии данного заболевания [2, 5]. Важным направлением в этих исследованиях является анализ вклада в развитие этих заболеваний аллельного полиморфизма генов-кандидатов. По данным литературы известно, что возникновению инсульта во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность [5, 7, 9]. Выявление молекулярно-генетических предикторов инсульта могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики данного заболевания.

Известно, что носительство полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы у человека ассоциируется с повышенным риском развития ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [3, 8].

Ген ангиотензиногена (AGT) картирован на 1 хромосоме в локусе 1q42, в той же области где и ген ренина. В гене AGT описано более 30 аллельных вариантов. Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является предшественником ангиотензина II — важного физиологического регулятора артериального давления и водно-солевого обмена. Ген AGT кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена [6, 8]. Варианты полиморфизма гена AGT отличаются одним нуклеотидом. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена. За счет этой замены меняются свойства ангиотензиногена [3, 6, 8, 14].

Носительство варианта С предопределяет большую склонность к гипертонической болезни (ГБ) и инфаркту миокарда. Наиболее предрасположены к этим заболеваниям лица с генотипом С/С [7, 9]. Исследование полиморфизма гена AGT имеет прогностическое значение, позволяющее определить риск развития артериальной гипертензии [6, 8].

Литературные данные, касающиеся изучения вопроса влияния полиморфных вариантов гена AGT на развитие инсульта, немногочисленны и не позволяют делать окончательные выводы о роли полиморфизма данного гена в патогенезе этого заболевания [8, 9, 11].

Цель настоящей работы — изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT у больных с инсультом.

#### Материалы и методы

Исследование проведено на материале 170 больных ОНМК, в том числе 107 мужчин (62,9%) и 63 женщины (37,1%), из них с ишемическим инсультом — 135 человек (79,4%), геморрагическим инсультом — 34 (20%) и субарахноидальным кровоизлиянием — 9 пациентов (5,2%). Медиана возраста больных составила 54,7 [50,0; 62,0] лет.

Все отобранные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной расе, жители города Красноярска, находившиеся на лечении в неврологическом отделении МБУЗ ГКБ №20 в острейшем периоде инсульта.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета. Протокол обследования

соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедэтике КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (№ 29 от 18.01.2011 г.) Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Критерии отбора в основную группу:

1. Больные с подтвержденным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);
2. Возраст от 18 до 70 лет;
3. Место основного проживания — г. Красноярск;
4. Информированное согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточненным диагнозом ОНМК;
2. Лица с ишемическим инсультом в сочетании с геморрагическим компонентом;
3. Больные ОНМК с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания органов дыхания, острый инфаркт миокарда).

Диагноз «Инсульт» устанавливался на основании клинично-anamnestических данных, жалоб, физикального осмотра, а также по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследование вошли 170 больных с ОНМК (основная группа) и 276 больных с гипертонической болезнью (группа сравнения). Медиана возраста больных инсультом составила 51,0 [43,0; 60,0] год, больных гипертонической болезнью — 59,2 [45,0; 69,0] лет. При оценке полиморфизма rs699 гена AGT у больных инсультом и гипертонической болезнью в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска, n = 156, медиана возраста — 59,2 [45,0; 69,0] лет.

С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты rs699 гена AGT. ДНК выделяли по стандартной методике из лейкоцитов периферической крови. Изучение полиморфных вариантов исследуемого гена проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [10].

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Данные генотипирования предоставлены ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2010 г.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов rs699 гена AGT между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . В случае четырёхпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера.

Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) [12]. Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $OR = a/b \times d/c$ , где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно,

и d и с – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [4]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS 13».

**Результаты и обсуждение**

Результаты анализа полиморфизма rs699 гена AGT среди больных ОНМК и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных основной и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=156)		Основная группа (n=170)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	50	32,1±3,7	38	22,4±3,7
ТС	77	49,4±4,0	85	50,0±3,8
СС	29	18,6±3,1	47	27,6±3,4
p	0,053			
Аллели:				
Т	177	56,7±2,8	161	47,4±2,5
С	135	43,3±2,1	179	52,6±2,5
p	0,017			
ОШ; 95% ДИ	0,686;0,505-0,934			
Генотип ТТ	50	32,1±3,7	38	22,4±3,7
Генотипы ТС+СС	106	67,9±2,5	132*	77,6±2,3
p	0,049			
ОШ; 95% ДИ	0,610;0,373-0,999			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов и аллелей с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

Частота встречаемости гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (ТТ) у больных ОНМК составила 22,4±3,7 (38 чел.), гетерозиготного генотипа (ТС) – 50,0±3,8 (85 чел.) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (СС) – 27,6±3,4 (47 чел.). В контрольной группе 32,1±3,7 (50 чел.) являлись гомозиготами по распространенному аллелю (ТТ), 49,4±4,0 (77 чел.) – гетерозиготами (ТС) и 18,6±3,1 (29 чел.) – гомозиготами по редкому аллелю (СС) (табл. 1).

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (ТТ) у больных инсультом составила 22,4±3,7, у лиц контрольной группы – 32,1±3,7. Частота носителей гетерозиготного генотипа ТС среди больных с инсультом достигла 50,0±3,8, среди лиц контрольной группы – 49,4±4,0. Различия в данном случае были, но они не достигли статистической значимости ( $p = 0,053$ ), что может быть обусловлено небольшим количеством выборки. Суммарная частота встречаемости аллеля С в гомозиготном и гетерозиготном генотипе достигла статистической

значимости, у больных с инсультом (77,6%±2,3), в группе контроля – (67,9%±2,5), (ОШ=0,610 [95% ДИ 0,373 – 0,999],  $p = 0,049$ ) (табл. 1).

Частота встречаемости аллеля Т в локусе rs699 гена AGT среди больных инсультом составляла 47,4%±2,5 (161 чел.), у лиц контрольной группы – 56,7%±2,8 (177 чел.) (табл. 1). Частоты встречаемости носителей аллеля С в локусе rs699 гена AGT распределялись следующим образом: больные ОНМК – 52,6%±2,5 (179 чел.), контрольная группа – 43,3%±2,1 (135 чел.) (табл. 1). Анализ частот встречаемости аллелей в изучаемых группах выявил отличия частоты аллелей в основной группе от контрольной группы. Аллель С статистически значимо чаще встречался в группе больных ОНМК по сравнению с контрольной группой (52,6%±2,5 и 43,3%±2,1;  $p = 0,017$ ). Показатель ОШ составил 0,686 [95% ДИ 0,505-0,999].

Проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных гипертонической болезнью и в контрольной группе (табл. 2).

Частота гомозиготного генотипа ТТ у больных с гипертонической болезнью составила 20,7%±2,4 (57 чел.), в контрольной группе – 32,1%±3,7 (50 чел.). Частота гетерозиготного генотипа ТС у больных с гипертонической болезнью была 53,6%±3,0 (148 чел.), а в контроле – 49,4%±4,0 (77 чел.) и частота редкого гомозиготного генотипа СС у больных с гипертонической болезнью составила 25,7±2,6 (71 чел.), в группе контроля – 18,6±3,1 (29 чел.) (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных группы сравнения и контрольной группы**

Генотипы	Контрольная группа (n=156)		Группа сравнения (n=276)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	50	32,1±3,7	57	20,7±2,4
ТС	77	49,4±4,0	148	53,6±3,0
СС	29	18,6±3,1	71*	25,7±2,6
p	0,021			
Аллели:				
Т	177	56,7±2,8	262	47,5±2,1
С	135	43,3±2,1	290	52,5±2,1
p	0,009			
ОШ; 95% ДИ	1,451;1,097-1,919			
Генотип ТТ	50	32,1±3,7	57	20,7±2,4
Генотипы ТС+СС	106	67,9±2,5	106	79,3±1,4
p	0,008			
ОШ; 95% ДИ	1,812;1,161-2,928			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; \* – значимые различия с контролем.

Согласно данным табл. 2, среди больных гипертонической болезнью статистически значимо преобладал генотип СС в локусе rs699 гена AGT по сравнению с лицами контрольной группы (25,7%±2,6 против 18,6%±3,1;  $p = 0,021$ ).

В группе больных гипертонической болезнью частота аллеля С достигала  $52,2\% \pm 2,1$  (290 чел.), а среди лиц контрольной группы –  $43,3\% \pm 2,1$  (135 чел.). Носителей полиморфного аллеля Т среди больных гипертонической болезнью было  $47,5\% \pm 2,1$  (262 чел.), среди лиц контрольной группы –  $56,7\% \pm 2,8$  (177 чел.) (табл. 2). Носителей аллеля С в группе сравнения было также статистически значимо больше, чем в контроле ( $56,8\% \pm 2,8$  против  $47,5\% \pm 2,1$ ;  $ОШ = 1,451 [1,097-1,919]$ ,  $p = 0,009$ ).

Сравнительный анализ частот генотипов не выявил статистически значимых различий между подвыборками больных основной группы и группы сравнения ( $ОШ = 0,999$ ;  $95\%ДИ 0,575-1,738$ ;  $p = 1,0$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных основной группы и группы сравнения**

Генотипы	Группа сравнения (n=276)		Основная группа (n=170)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	57	20,7±2,4	38	22,4±3,7
ТС	148	53,6±3,0	85	50,0±3,8
СС	71	25,7±2,6	47	27,6±3,4
p	0,758			
Аллели:				
Т	262	47,5±2,1	161	47,4±2,5
С	290	52,5±2,1	179	52,6±2,5
p	0,974			
ОШ; 95% ДИ	0,996; 0,760-1,305			
Генотип ТТ	57	20,7±2,4	38	22,4±3,7
Генотипы ТС+СС	219	79,3±1,4	132	77,6±2,3
p	0,670			
ОШ; 95% ДИ	1,106; 0,696-1,7594			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфизма rs699 гена AGT выявлены отличия в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей среди больных инсультом, гипертонической болезнью и лицами контрольной группы.

Среди больных с инсультом отмечено повышение частоты встречаемости генотипов ТС + СС ( $p = 0,049$ ) и аллеля С в сравнении с группой контроля ( $p = 0,017$ ). Группа больных с гипертонической болезнью характеризовалась также статистически значимым преобладанием генотипа СС ( $p = 0,021$ ) и аллеля С по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,009$ ). Выявленное повышение частоты генотипа СС гена AGT в локусе rs699 и аллеля С у таких больных может свидетельствовать о вкладе изученного полиморфизма в риск развития гипертонической болезни и инсульта. Полученные данные об ассоциации генотипа СС и аллеля С с риском формирования гипертонической болезни и инсульта указывают на актуальность дальнейшего исследования связи полиморфизма rs699 гена AGT с предрасположенностью к острому нарушению мозгового кровообращения. Можно предположить, что ген AGT является частью комплекса генов, предрасполагающих к развитию ОНМК у больных с гипертонической болезнью.

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS699 ANGIOTENSINOGEN GENE (AGT) WITH HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC STROKES**

I. M. Platonova<sup>1</sup>, S. Y. Nikulina<sup>1</sup>, I. I. Cherkashina<sup>1</sup>, M. I. Voevoda<sup>2</sup>, P. S. Orlov<sup>3</sup>, V. N. Maksimov<sup>2</sup>, D. A. Nikulin<sup>4</sup>, S. V. Prokopenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

<sup>2</sup> U RAMS of Internal Medicine, Novosibirsk;

<sup>3</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

<sup>4</sup> Siberian clinical centre of the federal medical and biological agency.

**Abstract.** The aim of this study was to investigate the frequency of genotypes and alleles of the gene rs699 angiotensinogen (AGT) in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. The study included 170 people under the age of 70 years with a verified stroke, comparison group, suffering from hypertension in the amount of 276 people. It was found that the AGT gene polymorphism rs699 is associated with stroke and is an important component of a genetic predisposition to the development of hypertension and stroke.

**Key words:** AGT, genetic polymorphism, rs699, hypertension, risk factors, stroke.

**Литература**

1. Батюшин М. М., Зайцева И. С. Медико-генетическое прогнозирование риска развития мозгового инсульта // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 49-51.
2. Визир В. А., Березин А. Е. Генетическая детерминация как независимый фактор возникновения мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. – 2002. – №3. – С. 25-36.
3. Кольцова Е. А. Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной по-синтазы и р53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 35 с.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.
5. Ларина Н.В., Самохвалова В.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – №1. – С. 73-96.
6. Муженя, Д. В. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензина (AGT) и A1166C рецептора I типа ангиотензина 2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2010. – Вып. 3. – С. 125-134.
7. Скворцова В. И., С. А. Лимборская С. А., Сломинский П. А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 4. – С. 10-18.
8. Скворцова В. И., Лимборская С. А., Сломинский П. А. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. «Инсульт». – 2001. – Вып. 3. – С. 21-27.

9. Скворцова, В. И., Лимборская С. А., Сломинский П. А. Генетические аспекты ишемического инсульта // Российский медицинский журн. — 2006. — № 5. — С. 28-31.

10. Смит К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса: пер. с англ. — М.: Мир, 1990. — С. 58-94.

11. Bak S., Sindrup H. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 769-774.

12. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N. Genetics polymorphism for the study of multifactorial stroke // Hum. Mutation. — 2008. — Vol. 29. — P. 776-795.

13. Bland J.M., Altman D. G. Statistics note // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320, № 7247. — P. 1468.

14. Zhu S., Mtng Q. H. Association of angiotensin II type

1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis // Clin. Chem. Lab. Med. Stroke. — 2006. — Vol. 44 — P. 282-284.

#### Сведения об авторах

Платунова Ирина Михайловна — врач МБУЗ ГКБ №20; e-mail: platonova\_irina@mail.ru.

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

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Воевода Михаил Иванович — член-корр. РАМН, директор ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; e-mail: Mvoevola@ya.ru.

Орлов Павел Сергеевич — м. н. с. ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН; e-mail: orlovpavel186@gmail.com.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; e-mail: medik11@mail.ru.

Никулин Дмитрий Александрович — врач отделения функциональной диагностики ФГБУЗ СКЦ ФМБА России; e-mail: nikulin@inbox.ru.

Прокопенко Семен Владимирович — г. м. н., проф., зав. кафедрой неврологии и традиционной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru.

© АГЕЕВА Е. С., ШТЫГАШЕВА О. В.

УДК 616.33-002.27

## РОЛЬ TNF-А В РАЗВИТИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева

ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. О. В. Штыгашева; кафедра фундаментальной медицины и гигиены, зав. — к. м. н. Е. С. Агеева.

**Резюме.** В статье представлены данные исследования уровня продукции TNF $\alpha$  в сыворотке крови у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом, среди жителей Республики Хакасия европеоидного происхождения, а также характер распределения полиморфизма G-308A гена TNF $\alpha$ . Показано, что у больных характерно увеличение уровня интерлейкина по сравнению с группой здоровых доноров. Выявлено, что риск развития хронического атрофического гастрита, при инфицировании *Helicobacter pylori*, ассоциирован с генотипом GA-308 TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, фактор некроза опухоли, полиморфизм генов.

Установлено, что хронический атрофический гастрит увеличивает риск рака желудка [14]. Результаты исследований показывают, что рак желудка возникает в 6-8 раз чаще у пациентов с атрофическим гастритом, чем у лиц без атрофического гастрита [4]. Ключевая роль в развитии хронического атрофического гастрита и последующая его трансформация в рак желудка ассоциирована с инфекцией *H. pylori* [5]. Попадая в слизистую оболочку желудка инфект, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ). Оба цитокина IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  — обладают способностью вызывать воспаление и оказывать гипоацидный эффект [9, 10]. При этом выраженность воспаления приводит к атрофическим изменениям, а, следовательно, способствует дальнейшему прогрессированию гипоацидоза за счет функциональной инактивации специализированных структур слизистой оболочки желудка [1]. Интенсивность воспалительной реакции может модулироваться индивидуальными особенностями человека — полиморфизмом генов [1].

Ген TNF $\alpha$  расположен на 6-й хромосоме в локусе p21.3, промоторная зона гена TNF $\alpha$  включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, из них наиболее

изученными являются C-857T, G-308A и G-237A [12].

Известно, что аллель G в позиции -308 гена TNF $\alpha$  в гомозиготном состоянии является благоприятным прогностическим фактором, препятствующим клиническим проявлениям инфекционно-воспалительных заболеваний. В то время как наличие аллеля A -308 гена TNF $\alpha$  приводит к повышенной экспрессии данного цитокина и ассоциирован с высоким уровнем *H. pylori*-инфекции и риском рака желудка [7].

Целью исследования являлось определение концентрации TNF $\alpha$  и характера распределения полиморфизма G-308A гена TNF $\alpha$  у больных с *H. pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом.

#### Материалы и методы

Исследование проведено у 21 пациента с хроническим атрофическим гастритом, из них 13 мужчин и 8 женщин, жителей Республики Хакасия европеоидного происхождения. Средний возраст обследованных составил 43,4 $\pm$ 7,1 лет. Диагноз хронического гастрита устанавливался при морфологическом исследовании в соответствии с классификацией, разработанной на основе Сиднейской