

ferent ethnic groups of Yakutia // Human physiology. – 2005. – Vol. 31. – № 3. – P. 124-130.

8. Stepanova A.D., Platonova N.A. Mechanisms of adaptation and functional asymmetry of brain // Far Eastern Medical Journal. – 2004. – № 1. – P. 122.

9. Chuprikov A.P., Gnatuk R.M. Diagnosis of sinistrality and lateral characteristics // Hemispheric asymmetry guidance / ed. by Fokin V.F. – M.: Scientific world, 2009. – P. 638-646.

Координаты для связи с авторами: Степанова Галина Касьяновна – д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, тел. +7-924-176-23-08, e-mail: g_k_step@mail.ru.



УДК 575.174.015.3

Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, В.Н. Серебрякова, С.А. Афанасьев, И.А. Трубачева

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ACE, NOS3, ITGB3 И P2RY12 С УРОВНЕМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА И ГЛЮКОЗЫ У ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ЗАПАДНО-СИБИРСКОГО РЕГИОНА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»,
634012, ул. Киевская, 111а, тел. 8-(3822)-56-12-32, г. Томск

Резюме

Целью исследования был анализ распределения полиморфизмов I/D, T786C, T1565C и H1/H2 генов ACE, NOS3, ITGB3, P2RY12 и их ассоциации с уровнем глюкозы и общего холестерина у женщин трудоспособного возраста, проживающих на территории Западной Сибири.

В исследование включены 138 женщин в возрасте 51,6±7,5 лет, постоянно проживающих на территории г. Томска. Содержание глюкозы определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (Biocon ®Diagnostik, Германия), основанного на реакции Триндера, а содержание ОХС – на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови с помощью «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA). Полиморфизмы генов определяли путем аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов «SNP-Express» («ЛИТЕХ», Россия) и электрофоретической детекцией продуктов реакции.

В выборке женщин трудоспособного возраста, проживающих в г. Томске, частота аллелей D, 786C, 1565C и гаплотипа H2 генов ACE, NOS3, ITGB3, P2RY12 составила 49 %, 31 %, 12 % и 16 %, соответственно. Распределение генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Уровень ОХС составил 6,1±1,20 ммоль/л, а уровень глюкозы в крови – 4,9 (4,3; 5,4) ммоль/л. У носителей аллеля 1565C гена ITGB3 содержание ОХС выше, чем у носителей генотипа TT (p<0,05). Уровень ОХС не зависел от полиморфизмов других генов. Ни один из рассматриваемых полиморфизмов не влиял на содержание глюкозы.

В выборке женщин Западной Сибири частоты полиморфизмов I/D, T786C, T1565C и H1/H2 генов ACE, NOS3, ITGB3, P2RY12 близки к таковым в европейских популяциях. Носительство аллеля 1565C гена ITGB3 ассоциировано с повышенным уровнем ОХС.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, женщины, частоты генотипов, трудоспособный возраст.

E.F. Muslimova, T.Yu. Rebrova, V.N. Serebryakova, S.A. Afanasiev, I.A. Trubacheva

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF GENES ACE, NOS3, ITGB3 AND P2RY12 WITH TOTAL CHOLESTEROL AND GLUCOSE IN WORKING-AGE WOMEN OF WEST SIBERIAN REGION

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Cardiology», Tomsk

Summary

The aim of this study was to analyze distribution of polymorphisms I/D, T786C, T1565C and H1/H2 of ACE, NOS3, ITGB3 and P2RY12 genes and their association with the level of glucose and total cholesterol in working-age women in West Siberia.

The study comprised a total of 138 women aged 51,6±7,5-year from Tomsk. Glucose content was measured by enzymatic colorimetric test (Biocon ®Diagnostik, Germany) based on Trinder reaction; total cholesterol level was assessed by biochemical analyzer Clima MC-15 (Spain). DNA was obtained from leucocytes using Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», USA). Gene polymorphisms were probed by allele-specific polymerase chain reaction with SNP-Express kits by Lytech company (Russia) and electrophoretic detection of products.

The frequencies of D, 786C, 1565C alleles and H2 haplotype were 49 %, 31 %, 12 % and 16 %, respectively. Distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium. The levels of total cholesterol and blood glucose were

6,1±1,20 mmol/L and 4,9 (4,3; 5,4) mmol/L. In carriers of the 1565C allele of the *ITGB3* gene, total cholesterol content was higher than in carriers of TT genotype. The total cholesterol level did not depend on the polymorphisms of other genes. None of the studied polymorphisms was related to the level of glucose.

In a cohort of women residing in West Siberia, the frequencies of genotypes of *ACE*, *NOS3*, *ITGB3* and *P2RY12* genes were similar to those of European populations. Carrying of the 1565C allele of the *ITGB3* gene was associated with the increased levels of total cholesterol.

Key words: genetic polymorphism, women, the frequency of genotypes, working-age.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний определяется совокупностью многих факторов, среди которых не последнее место занимает и наследственная предрасположенность. Полиморфные варианты генов задают биохимический профиль человека, а он, в свою очередь, лежит в основе вариабельности развития и течения конкретных патологий [19]. Однако функциональные особенности ферментов и рецепторов, обусловленные полиморфными вариантами генов, могут проявляться только в определенных условиях.

В настоящее время проводятся исследования большого числа генов-кандидатов. Значительное внимание уделяется генам ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), рецептора тромбоцитов к фибриногену интегрин бета-3 (*ITGB3*) и пуриnergического рецептора тромбоцитов (*P2RY12*). Ангиотензин-превращающий фермент отвечает за переход ангиотензина I в активный ангиотензин II, который оказывает вазоконстрикторный, пролиферативный и провоспалительный эффекты [13; 20]. Его активность и концентрация генетически детерминирована инсерционно-делеционным (I/D) полиморфизмом [rs4340] гена *ACE*, причем у здоровых носителей генотипа DD отмечается наибольшая концентрация фермента [21]. Считается, что носительство делеционного аллеля, особенно в гомозиготном варианте, может предопределять риск развития атеросклеротических изменений в сосудах и миокарде, что является фактором риска ишемической болезни сердца [18; 20]. Эндотелиальная NO-синтаза играет ключевую роль в релаксации и снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибировании окисления липопротеинов низкой плотности [6]. Показано, что уровень экспрессии гена *NOS3* определяется наличием мутации T786C [rs2070744] в его промоторной области. Снижение экспрессии гена, следовательно, уменьшение синтеза NO, является фактором риска дисфункции эндотелия, коронароспазма и инфаркта миокарда (ИМ) [8]. Опубликованы данные о возможном клиническом значении мутации T1565C [rs5918] гена рецептора тромбоцитов к фибриногену *ITGB3* [23] и гаплотипа H2 гена пуриnergического рецептора тромбоцитов *P2RY12* [17]. В частности, сравнение носителей аллеля С с субъектами с ТТ показало у них более высокую максимальную норму тромбина, комплекса тромбин-антитромбин III, потребление фибриногена, протромбина, а также активации фактора V и фактора XIII. Клетки носителей аллеля С показывали усиленную адгезию, лучшее распластывание, усиление ретракции сгустка фибрина [23]. Отмечена повышенная агрегационная активность тромбоцитов в ответ на АДФ и у здоровых носителей гаплотипа H2 гена *P2RY12*, что является фактором риска развития атеротромбоза [17].

Значимость генетических полиморфизмов в клинической картине многофакторных заболеваний в значительной степени может определяться популяционными особенностями конкретных когорт населения. Это проявляется в разной частоте хронических болезней и отличиях в частоте генетических локусов в этнически различных популяциях [9]. Кроме того, роль полиморфизмов в развитии патологии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, может определяться и половой принадлежностью [11]. В связи с этим изучение генетических предикторов ИБС в различных популяциях может способствовать ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью исследования был анализ распределения полиморфизмов I/D, T786C, T1565C и H1/H2 генов *ACE*, *NOS3*, *ITGB3*, *P2RY12* и их ассоциации с уровнем глюкозы и общего холестерина у женщин трудоспособного возраста, проживающих на территории Западной Сибири.

Материалы и методы

В исследование включено 138 женщин от 38 до 60 лет (средний возраст составил 51,6±7,5 лет). Все женщины постоянно проживают на территории среднеурбанизированного города Западной Сибири. Они прошли обследование в отделении популяционной кардиологии НИИ кардиологии (Томск). Никто из них не имел в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и тяжелых хронических патологий.

В биохимической лаборатории на базе НИИ кардиологии у всех женщин были измерены концентрация общего холестерина (ОХС) и глюкозы в крови. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (GOD – PAP) (Biocon ®Diagnostik, Германия), основанного на реакции Триндера. Содержание общего холестерина (ОХС) проводили с использованием биохимического полуавтоматического анализатора Clima MC–15 (Испания), с применением реактивов фирмы «Diasys» (Германия) в условиях постоянного внешнего и внутреннего контроля качества с использованием реактивов аналогичной фирмы.

Генетические исследования были проведены на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов венозной крови с помощью коммерческого набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», USA) в соответствии с протоколом, предоставляемым производителем. Полиморфизмы генов определяли с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием доступных коммерческих наборов «SNP-express» (НПФ «Литех», Москва). Разделение продуктов ПЦР осуществляли методом электрофореза в 3 % агарозном геле с бромидом этидия.

Статистический анализ проводился с помощью пакета SPSS v.13.0 (SPSS, Chicago, IL). Распределение

частот генотипов проверено на соответствие равновесию Харди – Вайнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона. Количественные данные проанализированы на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Вилка. Для сравнения количественных непараметрических данных между группами с разными генотипами применяли тест Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни, для данных, соответствующих нормальному закону распределения, использовали t-тест Стьюдента. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах [Me (Q1; Q3)] или как среднее и стандартное отклонение (M \pm S.D.). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено Комитетом по био-медицинской этике НИИ кардиологии и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года, пересмотренной в 1989 в Гонконге. Все включенные в исследование респонденты дали информированное согласие на участие.

Результаты и обсуждение

Данные, отражающие распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE, NOS3, ITGB3 и P2RY12 представлены в таблице 1. Распределение генотипов всех изучаемых генов в исследуемой выборке не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга.

В исследуемой выборке гомозиготные генотипы II и DD гена ACE были распространены с одинаковыми частотами – 26,8 % и 25,4 %, соответственно, а частота гетерозиготного генотипа ID была почти в два раза выше. При этом носительство аллеля риска D было выявлено у 49 % обследованных. Распределение полиморфных вариантов генов NOS3, ITGB3 и P2RY12 характеризовалось снижением встречаемости аллелей риска в 2-7 раз.

При анализе распределения генотипов гена NOS3 в нашей выборке было выявлено, что частота гомозигот CC почти в 6 раз меньше, чем генотипов TT и TC, что может свидетельствовать о высоком риске развития патологии для носителей аллеля C в гомозиготном варианте и их элиминации из выборки. Для распределения полиморфных вариантов генов рецепторов тромбоцитов ITGB3 и P2RY12 характерна еще большая неоднородность. Наблюдается значительное преобладание гомозигот TT и H1H1, при этом частота гетерозигот уменьшается в 3,5 и 2,5 раза, а гомозиготы CC и H2H2, ассоциированные с повышенной агрегацией тромбоцитов, в нашей выборке практически не встречаются.

Генетические полиморфизмы могут определять некоторые особенности энергетического метаболизма, как на клеточном уровне, так и на уровне организма. Знание этого обстоятельства может позволить выявлять риск развития заболеваний еще на догоспитальной стадии.

В нашей выборке женщин трудоспособного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний уровень общего холестерина (ОХС) составил 6,1 \pm 1,20 ммоль/л, а уровень глюкозы в крови – 4,9 (4,3; 5,4) ммоль/л. Полученные величины ОХС превышали рекомендован-

ные нормы для женщин (≤ 5 ммоль/л), в то же время содержание глюкозы соответствовало нормальным значениям [2].

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов и аллелей в обследованной популяции

Генотип	Показатель				
	Частота генотипа (n=138)		Частота аллелей	Соответствие равновесию Харди – Вайнберга, p	
	абс.	%			
ACE	II	37	26,8 %	I/D: 0,51/0,49	p=0,611
	ID	66	47,8 %		
	DD	35	25,4 %		
NOS3	TT	63	45,7 %	T/C: 0,69/0,31	p=0,341
	TC	64	46,4 %		
	CC	11	8,0 %		
ITGB3	TT	107	77,5 %	T/C: 0,88/0,12	p=0,478
	TC	30	21,7 %		
	CC	1	0,7 %		
P2RY12	H1H1	98	71,0 %	H1/H2: 0,84/0,16	p=0,821
	H1H2	37	26,8 %		
	H2H2	3	2,2 %		

Примечание. n – количество обследованных человек; p – уровень статистической значимости.

Мы сравнили содержание уровня глюкозы и ОХС у носителей разных генотипов рассматриваемых генов. На основании результатов, представленных в таблице 2, можно говорить, что выявлена ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с концентрацией ОХС. В рассматриваемой нами выборке у носителей аллеля C этого гена наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое значение уровня ОХС – 6,48 \pm 1,65 ммоль/л против 5,96 \pm 1,03 ммоль/л у гомозигот TT.

В обследованной нами популяции наблюдалась тенденция к повышению ОХС у носителей аллеля C гена NOS3 по сравнению с носителями генотипа TT, а также гаплотипа H2 гена P2RY12 по сравнению с H1H1, но результаты сравнительного анализа показали, что выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,141$ и $p=0,256$, соответственно). Также среди женщин, включенных в исследование, не было выявлено ассоциации изучаемых генов с уровнем концентрации глюкозы в крови.

В проведенном исследовании мы оценивали встречаемость полиморфных вариантов I/D, T786C, T1565C и H1/H2 генов ACE, NOS3, ITGB3 и P2RY12 в выборке женщин трудоспособного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, проживающих на территории Западной Сибири. Наши данные оказались во многом сопоставимыми с данными других исследователей, полученными для выборок женщин более молодого возраста и для смешанных выборок мужчин и женщин. Так, среди здоровых беременных женщин, проживающих в Тверской области, частота генотипа II гена ACE составляла 37,5 %, генотипа DD – 27,8 %, при этом носителями аллеля D являлись 45,1 % человек [10]. В выборке из 25 000 женщин европеоидной расы в возрасте 54,6 \pm 7,1 лет, проживающих в США, генотип II выявлен у 24,6 %, генотип ID – у 46,1 %, а генотип DD – у 29,31 %. Частота аллеля D составляла 52,3 % [22]. По данным Гончаровой Л.Н и др. (2009), среди здоровых жителей обоего пола республики Мор-

довия Российской Федерации аллель D и генотип DD были распределены с частотами 57,4 % и 36,6 % [5]. По данным Баировой Т.А. и др. (2009), распространенность аллеля D и генотипа DD среди подростков пришлого (русского) населения республики Бурятия составляла 49,5 % и 23,4 %, соответственно [1]. При этом среди подростков, представляющих коренное население республики и относящихся к монголоидной расе, частота аллеля D составляла 38,6 %, а частота генотипа DD – 19 %. Аналогичные исследования, проведенные в Российской Федерации среди популяций коренного населения республик Якутия и Алтай, показали, что здесь частота аллеля D составила 35,1 % и 35,6 % соответственно [9]. Эти данные дают основание считать, что среди европеоидов аллель D более распространен, чем среди представителей монголоидной расы.

Таблица 2

Средние значения общего холестерина и значения отрезных точек квартильного распределения глюкозы в зависимости от носительства различных генотипов: M±S.D.; Me (Q1;Q3)

Генотипы		Показатель			
		ОХС, ммоль/л	p	Глюкоза, ммоль/л	p
ACE	II (n=37)	6,06±1,31	0,960	4,9 (4,6; 5,6)	0,646
	ID (n=66)	6,05±1,11		4,9 (4,3; 5,3)	
	DD (n=35)	6,13±1,30		4,8 (4,3; 5,4)	
	ID + DD (n=101)	6,08±1,17	0,942 (vs II)	4,8 (4,3; 5,35)	0,351 (vs II)
NOS3	TT (n=63)	5,91±1,02	0,339	4,9 (4,3; 5,4)	0,221
	TC (n=64)	6,22±1,32		4,7 (4,3; 5,3)	
	CC (n=11)	6,19±1,46		5,2 (4,6; 5,8)	
	TC + CC (n=75)	6,21±1,33	0,141 (vs TT)	4,75 (4,3; 5,4)	0,349 (vs TT)
ITGB3	TT (n=107)	5,96±1,03	0,034*	4,9 (4,3; 5,4)	0,873
	TC + CC (n=30)	6,48±1,65		4,8 (4,3; 5,5)	
P2RY12	Н1Н1 (n=98)	5,99±1,18	0,256	4,8 (4,4; 5,4)	0,931
	Н1Н2 + Н2Н2 (n=40)	6,26±1,26		4,9 (4,3; 5,6)	

Примечание. n – количество обследованных человек; p – уровень статистической значимости; ОХС – уровень общего холестерина; * – p<0,05 статистическая значимость различий между группами.

Близкими к нашим оказались данные, полученные в некоторых европейских выборках и для других исследуемых генов. Так, доля генотипов TT, TC и CC гена NOS3 среди здоровых украинцев составляет 48,2 %, 45,8 % и 6,0 % [8]. В то же время в испанской популяции генотип TT имел частоту 23,6 %, а генотип CC отмечен у 23,7 % [16]. Кучер А.Н. и др. (2010) исследовали распространенность генотипов полиморфизма T-786C гена NOS3 среди таких коренных народов Сибирского федерального округа Российской Федерации, как буряты, тувинцы, якуты, относящихся к монголоидной расе. Для этих популяций характерна невысокая частота аллеля C. Так, среди якутов гомозиготный генотип CC не обнаружен, а среди тувинцев и бурятов его частота составила только 1,0 % [7].

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что в рассматриваемой нами выборке частота аллеля C гена ITGB3 составила 12 %, что характерно для многих европейских популяций [3]. Подобные результаты были получены для выборки русских женщин

в возрасте 33,6±6,6 лет, проживающих на территории Томской и Кемеровской областей. В этой группе частота генотипа TT составила 71,7 %, TC – 26,2 %, CC – 2,1 %, аллеля C – 15,2 %. Среди мужчин той же возрастной группы частоты генотипов распределились следующим образом: TT – 74,2 %, TC – 24,6 %, а CC – 1,3 %. Частота аллеля C составила 13,5 % [4]. В то же время известно, что у африканцев частота аллеля C ниже и не превышает 5-8 %, а в азиатской популяции носители этого аллеля практически отсутствуют [3]. В нашем исследовании, проведенном на выборке здоровых женщин, доля гомозигот по гаплотипу H2 гена P2RY12 составила 2,2 %, а частота самого гаплотипа – 16 % (табл. 1). Согласно опубликованным данным, среди здоровых мужчин европеоидной расы частота генотипа H2/H2 составляет 3,1 %, а гаплотипа H2 – 13,8 % [17]. Среди смешанной популяции жителей Северо-Восточной Италии без проявлений ИБС генотип H2/H2 отмечен у 2,33 % человек, частота гаплотипа H2 составила 11,2 % [14].

Вероятно, отмеченные особенности распространения полиморфных вариантов рассматриваемых генов могут определять и специфику распространения некоторых патологий у разных этнических групп. Отмечается, что для популяций Азии характерна не только более низкая частота аллеля C гена NOS3 и аллеля C гена ITGB3, но и меньшая частота распространенности ИБС по сравнению с европейцами [6]. В настоящее время показана ассоциация генотипа CC гена NOS3 с риском развития резистентной гипертонии [16]. Кроме этого, для украинской популяции установлена ассоциация между генотипом CC гена NOS3 и риском инфаркта миокарда [8]. В ряде исследований показана ассоциация носительства аллеля C полиморфизма T1565C гена ITGB3 и гаплотипа H2 гена рецептора тромбоцитов P2RY12 с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов, риском сердечно-сосудистых заболеваний и резистентностью к антиагрегантам в европейских выборках [3, 17, 23].

В нашей работе мы оценивали концентрацию ОХС и глюкозы у женщин трудоспособного возраста, проживающих в среднеурбанизированном городе Западной Сибири. Выявлено, что для обследованной популяции характерен более высокий уровень ОХС по сравнению с рекомендуемым в настоящее время [2]. Подобные результаты были получены ранее среди женщин, занятых умственным трудом [12]. В этом исследовании у женщин в возрасте 45-54 лет уровень ОХС составлял 5,7 (5,2; 6,7) ммоль/л, глюкозы – 5,2 (4,6; 6,2) ммоль/л, а у женщин в возрасте 55-64 лет концентрация ОХС была 6,2 (5,6; 6,9) ммоль/л, глюкозы – 5,6 (4,8; 6,4) ммоль/л. В нашей выборке женщин в возрасте 51,6±7,5 лет средний показатель ОХС составил 6,1±1,2 ммоль/л, а уровень глюкозы в крови – 4,9 (4,3; 5,4) ммоль/л.

Мы сравнили содержание глюкозы и холестерина у носителей разных генотипов рассматриваемых генов и получили достоверную ассоциацию носительства аллеля C гена ITGB3 с повышенным уровнем ОХС (табл. 2). Помимо полученной нами ассоциации полиморфизма T1565C гена ITGB3 с уровнем ОХС у здоровых женщин, есть сведения о наличии связи

этого полиморфизма с уровнем триглицеридов в других популяциях [15]. В исследовании Weiss L.A., et al. (2005) при анализе связи полиморфизмов гена ITGB3 с показателями липидного обмена обнаружена их ассоциация с уровнем липопротеина (а) именно у женщин, но не у мужчин [24]. Считается, что повышенный уровень холестерина в сочетании с низким порогом активации тромбоцитов является значимым фактором риска развития атеротромбоза [15; 24]. Следовательно, женщины, являющиеся носительницами аллеля С гена ITGB3, могут входить в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии.

На основании проведенных исследований можно заключить, что в обследованной популяции женщин трудоспособного возраста, являющихся представителями пришлого населения Западной Сибири, полимор-

физмы I/D гена ACE, T786C гена NOS3, T1565C гена ITGB3 и H1/H2 гена P2RY12 распределены с теми же частотами, что и среди смешанных европейских популяций. Частоты аллелей D, 786C, 1565C и гаплотипа H2 генов ACE, NOS3, ITGB3, P2RY12 составили 49 %, 31 %, 12 % и 16 % соответственно.

Среди женщин русской популяции, проживающих на территории Западной Сибири, уровень ОХС составил $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л, а уровень глюкозы в крови – 4,9 (4,3; 5,4) ммоль/л. Выявлена ассоциация между носительством аллеля С гена ITGB3 и повышенным уровнем общего холестерина ($p < 0,05$). В то же время уровень общего холестерина не зависел от полиморфизмов генов ACE, NOS3 и P2RY12. Ни для одного из рассматриваемых полиморфизмов не установлена ассоциация с уровнем глюкозы в крови.

Литература

1. Баирова Т.А., Колесникова Л.И., Долгих В.В. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 37-42.

2. Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М. и др. Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения. Методические рекомендации: Издание 2-е. – М., 2013. – 83 с.

3. 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.

4. Гончарова И.А., Бабушкина Н.П., Минайчева Л.И. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена ITGB3 у жителей Сибирского региона // Генетика. – 2013. – № 8. – С. 877-880.

5. Гончарова Л.Н., Снеговской В.А., Кузовенкова О.Н. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 564-566.

6. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – № 4. – С. 69-81.

7. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Маркова В.В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырёх этнических групп Сибирского региона // Медицинская генетика. – 2010. – № 5. – С. 24-34.

8. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Украинский медицинский журнал. – 2008. – Т. 66, №4. – С. 20-23.

9. Пузырёв В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни

человека. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 320 с.

10. Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Ассоциация инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE с факторами циркулирующего отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функцией эндотелия микрососудов кожи при формировании гестоза // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 32-36.

11. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 77-81.

12. Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С. и др. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 79-83.

13. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 14-19.

14. Cavallari U., Trabetti E., Malerba G. et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease // BMC Medical Genetics. – 2007. – Vol. 8. – P. 59.

15. Chang M., Yesupriya A., Ned R.M. et al. Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // BMC Medical Genetics. – 2010. – Vol. 11. – P. 62.

16. Cruz-Gonzalez I., Corra E., Sanchez-Ledesma M. et al. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study // BMC Cardiovasc. Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 35.

17. Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 989-995.

18. Paternoster L., Martinez-Gonzalez N., Charleton R. et al. Genetic effects on carotid intima-media thickness systematic assessment and meta-analyses of candidate

gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2010. – Vol. 3. – P. 15-21.

19. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // *Personalized Medicine.* – 2010. – Vol. 7. – P. 399-405.

20. Ribichini F., Pugno F., Ferrero V., et al. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques // *JACC.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1143-1149.

21. Rigat B., Hubert Ch., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1343-1346.

22. Schürks M., Zee R., Buring J., et al. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 650-656.

23. Undas A., Brummel K., Musial J. et al. PIA2 polymorphism of $\beta 3$ integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2666-2672.

24. Weiss L.A., Abney M., Parry R. et al. Variation in ITGB3 has sex-specific associations with plasma lipoprotein(a) and whole blood serotonin levels in a population-based sample // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 117. – P. 81-87.

Literature

1. Bairova T.A., Kolesnikova L.I., Dolgih V.V., et al. Polymorphism of the gene encoding the angiotensin transforming enzyme and its role in realization of essential and symptomatic hypertension // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 37-42.

2. Boitsov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M., et al. Organization of prophylactic medical examination of adult population // *Methodological guidelines.* – Vol. 2. – M., 2013 – P. 83.

3. Voronina E.N., Filipenko M.L., Srgeevichev D.S., et al. – Membrane receptors of platelets: function and polymorphism // *Vestnik VOGiS.* – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 553-564.

4. Goncharova I.A., Babushkina N.P., Minaicheva L.I., et al. Frequency of polymorphic alleles of the gene ITGB3 such as Leu33Pro и Leu66Arg in inhabitants of Siberian region // *Genetics.* – 2013. – № 8. – P. 877-880.

5. Goncharova L.N., Snegovskoi V.A., Kuzovenkova O.N. Indel polymorphism of the gene encoding angiotensin transferring enzyme in patients with essential hypertension // *Kazan Medical Journal.* – 2009. – Vol. 90, № 4. – P. 564-566.

6. Kravchenko N.A., Yarmash N.V. Regulation of the expression of endothelial NO-synthetase and dysfunction of vascular endothelium in patients with cardio-vascular dysfunctions // *Cytology and genetics.* – 2008. – № 4. – P. 69-81.

7. Kucher A.N., Babushkina N.P., Makarova V.V., Variation of polymorphic variants of genes-candidates responsible for cardiovascular diseases in four ethnic groups of Siberian region // *Medical genetics* – 2010. – № 5. – P. 24-34.

8. Parkhomenko A.N., Kozhukhov S.N., Lutai Ya.M., et al. Polymorphism of T-786C promoter gene of endothelial NO-synthetase: correlation of gene polymorphism with efficiency of thrombolytic therapy in patients with acute myocardium infarction // *Ukrainian medical journal.* – 2008. – Vol. 66, № 4. – P. 20-23.

9. Puzirev V.P., Freidin M.B., Kucher A.N. Genetic variety of population and human illnesses. – Tomsk: «Print manufacture» publishing house, 2007 – P. 320.

10. Radkov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V. Association of gene ACE indel polymorphism with factors of circulating part of renin-angiotensin aldosterone system and functions of skin microvessels endothelium in forma-

tion of gestosis // *Bulletin of Siberian medicine.* – 2011. – Vol. 10, № 4. – P. 32-36.

11. Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Panova N.V., et al. I/D polymorphism of angiotensin transforming enzyme gene depending on gender and age in patients with ischemic heart disease // *Russian cardiological journal.* – 2014. – Vol. 114, № 10. – P. 77-81.

12. Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S. and others. Impaired lipid and carbohydrate metabolism in organized female population engaged in intellectual work // *Siberian medical journal.* – 2014. – № 2. – P. 79-83.

13. Shestakova M.B. Role of tissue rennin-angiotensin aldosterone system in development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // *Diabetes mellitus.* – 2010. – № 3. – P. 14-19.

14. Cavallari U., Trabetti E., Malerba G., et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease // *BMC Medical Genetics.* – 2007. – Vol. 8. – P. 59.

15. Chang M., Yesupriya A., Ned R.M., et al. Genetic variants associated with fasting blood lipids in the U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *BMC Medical Genetics.* – 2010. – Vol. 11. – P. 62.

16. Cruz-Gonzalez I., Corra E., Sanchez-Ledesma M. et al. Association between-T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2009. – Vol. 9. – P. 35.

17. Fontana P., Dupont A., Gandrille S., et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 989-995.

18. Paternoster L., Martinez-Gonzalez N., Charleton R., et al. Genetic effects on carotid intima-media thickness systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2010. – Vol. 3. – P. 15-21.

19. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // *Personalized Medicine.* – 2010. – Vol. 7. – P. 399-405.

20. Ribichini F., Pugno F., Ferrero V., et al. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in hu-

man coronary atherosclerotic plaques // JACC. – 2006. – Vol. 47. – P. 1143-1149.

21. Rigat B., Hubert Ch., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86. – P. 1343–1346.

22. Schürks M., Zee R., Buring J., et al. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 650-656.

23. Undas A., Brummel K., Musial J., et al. PIA2 polymorphism of $\beta 3$ integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2666-2672.

24. Weiss L.A., Abney M., Parry R., et al. Variation in ITGB3 has sex-specific associations with plasma lipoprotein (a) and whole blood serotonin levels in a population-based sample // Hum Genet. – 2005. – Vol. 117. – P. 81-87.

Координаты для связи с авторами: *Муслимова Эльвира Фаритовна* – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», тел. +7-960-971-70-67, e-mail: muslimovef@yandex.ru; *Реброва Татьяна Юрьевна* – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; *Серебрякова Виктория Николаевна* – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», e-mail: vsk75@yandex.ru; *Афанасьев Сергей Александрович* – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», e-mail: tursky@mail.ru; *Трубачева Ирина Анатольевна* – д-р мед. наук, зав. отделением популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», e-mail: tia@cardio.tsu.ru.



УДК 611.81/612.823:599,323,4-092.9

Б.Я. Рыжавский, Е.М. Литвинцева

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ АБСОЛЮТНОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ МАССЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА С МАССОЙ ТЕЛА У КРЫС

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: наука@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Проведен анализ взаимоотношений массы тела с абсолютной и относительной массой головного мозга (ГМ). Установлено, что увеличение массы тела сочетается с увеличением абсолютной и уменьшением относительной массы ГМ. Рассмотрено возможное влияние изменений размерных характеристик ГМ на его микроструктуры.

Ключевые слова: масса тела и мозга, морфометрия, акселерация.

В.Ya. Ryzhavskii, E.M. Litvintseva

INTERRELATION OF TOTAL AND RELATIVE BRAIN MASS AND BODY MASS IN RATS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors conducted the analysis of interrelation of body mass with a total and relative mass of the brain. The authors found out that body mass increase goes together with the increase of total and decrease of relative brain mass. The analysis of potential changes of measuring characteristics of the brain and its effect on cerebral microstructures was carried out.

Key words: body and brain mass, morphometry, acceleration.

Анализ литературы [1, 2, 4, 6, 9-12] свидетельствует о том, что абсолютная и, в меньшей степени, относительная масса головного мозга (ГМ) часто используются при изучении этого органа. При этом

нередко указывается, что между первым из этих показателей и интеллектом нет прямой связи. Эти положения приводятся, в частности, в учебниках и руководствах морфологического и физиологического