



Взаимосвязь полиморфизмов генов ace, adra2b, adrb1, mthfr и enos, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена

Т. А. Мулерова^{1,2}, А. А. Кузьмина¹, В. Н. Максимов³, М. И. Воевода³, М. Ю. Огарков^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ, г. Новокузнецк

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

Резюме

Цель: изучить ассоциации генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с нарушениями липидного обмена среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинко-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Орто́н, п. Усть-Кабырза Кемеровской области). Сплошным методом обследовано 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше).

Результаты. Распространенность дислипидемии при обследовании населения Горной Шории составила 64,8% среди коренного населения, 73,5% среди некоренного населения. Нарушения липидного обмена были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности: гиперхолестеринемия – 59,4% против 66,4%, гипербетахолестеринемия – 54,1% против 64,0%, гипоальфахолестеринемия – 23,4% против 40,1%, гипертриглицеридемия – 23,7% против 44,8% соответственно.

Заключение. В когорте шорцев прогностически неблагоприятный генотип DD гена ADRA2B встречался чаще и ассоциировался с гипертриглицеридемией. Гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ACE. В когорте некоренного этноса прогностически неблагоприятные генотипы DD гена ACE, TT гена MTHFR встречались чаще и ассоциировались с гипоальфахолестеринемией. Гиперхолестеринемия, гипербетахолестеринемия и гипертриглицеридемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ADRA2B.

Ключевые слова: дислипидемия, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциации, шорцы, этнические группы.

Relationship of polymorphisms of ace, adra2b, adrb1 and enos genes associated with arterial hypertension and lipid metabolism disorders

T. A. Mulerova^{1,2}, A. A. Kuzmina¹, V. N. Maksimov³, M. I. Voevoda³, M. Y. Ogarkov^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine Russian Federation Health Ministry, Novokuznetsk, Russia

³ Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Abstract

Purpose. To study the associations of ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR and eNOS candidate genes of arterial hypertension with lipid metabolisms disorders among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoria.

Materials and methods. We conducted a clinical and epidemiological study of the population who live compactly in the remote areas of Mountain Shoria (Orton, Ust-Kabyrꝛa villages of the Kemerovo region). We examined 1178 inhabitants of the indicated villages by a continuous method, the sampling consisted of adult population (18 years and older).

Results. The prevalence of dyslipidemia while examining the population of Mountain Shoria was 64.8% among the indigenous population and 73.5% among non-indigenous population. Lipid metabolism disorders were detected less frequently in the indigenous ethnic group as compared to the representatives of non-indigenous nationality: hypercholesterolemia – 59.4% vs 66.4%, hyperbetacholesterolemia – 54.1% vs 64.0%, hypoalphacholesterolemia – 23.4% vs 40.1%, hypertriglyceridemia – 23.7% vs 44.8% correspondingly.

Conclusion. In the cohort of the Shors a prognostically unfavorable DD genotype of ADRA2B gene was more frequent and was associated with hypertriglyceridemia. Hypercholesterolemia and hyperbetacholesterolemia are interconnected with DD genotype of ACE gene. In the cohort of non-indigenous ethnic group a prognostically unfavorable DD genotypes of ACE gene, TT of MTHFR gene were more frequent and were associated with hypoalphacholesterolemia. Hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia and hypertriglyceridemia are interconnected with DD genotype of ADRA2B gene.

Keywords: dyslipidemia, polymorphism of candidate genes, associations, the Shors, ethnic groups.

Введение

Одним из наиболее значимых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире, является артериальная гипертензия (АГ) [1–3]. По данным недавно завершившегося эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность АГ в России составила 43,2%: 45,4% – среди мужчин и 41,6% – среди женщин [4, 5]. Переоценить роль повышенного уровня артериального давления как фактора риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных, сложно – около 7 млн смертей в год в Европе вызваны осложнениями АГ [6].

Самым частым и опасным «спутником» АГ является нарушение липидного состава крови, которое удается выявить у 40–85% больных с данным заболеванием [7, 8]. Частая взаимосвязь повышенного уровня артериального давления и дислипидемии может быть связана как со случайным сочетанием этих широко распространенных факторов риска, так и с общими для обеих патологий метаболическими нарушениями, лежащими в основе их развития. Вместе с тем комбинация данных патологических процессов приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда у этих больных возрастает в 2–4 раза, острого нарушения мозгового кровообращения – в 4–6 раз и смертности от ССЗ – в 2,3 раза [9].

Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеинов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению общего

периферического сопротивления и поддерживает высокий уровень артериального давления [10]. У большинства больных АГ нарушения липидного обмена характеризуются повышенным содержанием в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [11].

Несмотря на наличие тесной взаимосвязи нарушений липидного обмена и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. В соответствии со сложившейся эпидемиологической обстановкой по АГ, наиболее перспективным направлением в решении комплекса превентивных, предиктивных и лечебных задач является внедрение в практику профилактических обследований, включающих генетическое тестирование.

В последнее время активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем. Наиболее интересными в этом плане представляются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE), гены ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), гомоцистеинового обмена (MTHFR), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). Описан ряд полиморфизмов в гене ACE, один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеционному полиморфизму, имеют более высокий плазменный уровень ангиотензинпревращающего фермента, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушения вазопротекторного пептида брадикинина. В связи с этим было высказано предположение, что аллель D является фактором риска АГ [12]. Первый из изученных полиморфизмов генов ключевых



симпатических рецепторов, ADRB1, характеризуется заменой серина (аллель А) на глицин (аллель G) в 49-м положении (Ser49Gly). Исследования *in vitro* показали, что гомозиготы по Ser (генотип AA) имеют более низкую функциональную активность аденилатциклазы по сравнению с носителями генотипа G/G, но более чувствительны к стимуляции адреналином. A/G-полиморфизм гена ADRB1 оказался ассоциирован с АГ и неблагоприятным коронарным прогнозом [13]. Ген ADRA2B расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов. Стимуляция α 2B-адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний, подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов [14]. В патогенезе АГ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным. При рассмотрении белкового обмена обращает на себя внимание полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), имеющий важное значение в обмене гомоцистеина. Известны несколько путей участия гомоцистеина в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладкомышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов. Миссенс-мутация C677T, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента [15]. Ген e-NOS отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов, в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Из многих описанных полиморфных маркеров данного гена к настоящему времени лучше всего изучен полиморфизм в интроне 4 (4b/4a-полиморфизм), который представляет собой tandemный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats – VNTR). Полиморфизм количества повторов участка, состоящего из 27 п. н. в 4 интроне гена e-NOS, ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови. Это свидетельствует о потенциальной роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклеротических ССЗ [16].

Имеющаяся противоречивость данных об ассоциации различных генотипов генов-кандидатов с факторами риска ССЗ, по-видимому, обусловлена тем, что значительная часть исследований проводилась без учета национальной характеристики и географического региона проживания [17, 18]. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни перспективно изучать роль генетической регуляции заболеваний сердечно-сосудистой системы и их факторов риска и возможности передачи из поколения в поколение геномных маркеров,

реализация эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

Цель исследования: изучить ассоциации генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и e-NOS с нарушениями липидного обмена среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинко-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Шорцы относятся к малочисленным народам южно-сибирского типа монголоидной расы [19]. Предки шорцев занимались охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством.

В местах компактного проживания малочисленного народа обследовано 1178 человек [720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 человек – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды)]. Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Исследование начиналось с подписания информированного согласия. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ года у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ года у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин – $48,5 \pm 0,7$ года и $50,7 \pm 0,9$ года ($p=0,054$) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз «АГ» выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.): систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз «АГ» устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2011 года [20]. О наличии

гиперхолестеринемии (ГХС) свидетельствовал уровень ОХС $> 5,0$ ммоль/л, гипербетахолестеринемии – уровень ХС-ЛНП – $> 3,0$ ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС-ЛВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин, $< 1,0$ ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) ADRA2B (I/D, rs 28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и e-NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью ПЦР по следующим методикам, описанным Snapir A. с соавт. (2003), Lima J.J. с соавт. (2007) и Salimi S. с соавт. (2006) [21–23]. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный – 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой – 5-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3, обратный – 5-atcac-cagca-cattg-cccgc-ca-3. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HinfI. Структура праймеров: прямой – 5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3, обратный – 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3. Для детекции полиморфизма (4b/4a) гена e-NOS использовали фланкирующие праймеры: прямой – 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3', обратный – 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3'.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Распространенность дислипидемии при обследовании населения Горной Шории составила

64,8% среди коренного населения, 73,5% среди некоренного населения ($p = 0,001$). Нарушения липидного обмена в группе шорцев были выявлены статистически значимо реже по сравнению с группой некоренных представителей: повышенный уровень ОХС (ГХС) – 59,4% против 66,4% ($p = 0,03$), повышенный уровень ХС-ЛНП (гипербетахолестеринемия) – 54,1% против 64,0% ($p = 0,0001$), пониженный показатель ХС-ЛВП (гипоальфахолестеринемия) – 23,4% против 40,1% ($p = 0,0001$), повышенная величина триглицеридов (гипертриглицеридемия (ГТГ)) – 23,7% против 44,8% ($p = 0,008$) соответственно.

Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ в зависимости от этнической принадлежности представлена в табл. 1.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ОХС в зависимости от полиморфизма гена-кандидата АГ ADRA2B. В когорте шорцев средний уровень данного показателя оказался статистически значимо ниже у носителей гомозиготного генотипа DD этого гена ($5,31 \pm 0,12$ ммоль/л) по сравнению с когортой некоренной национальности ($6,86 \pm 0,20$ ммоль/л, $p = 0,04$). Выявлена взаимосвязь ОХС в коренной этнической группе с полиморфизмом гена ACE, в группе некоренных представителей – с полиморфизмом гена ADRA2B. Так, в когорте шорцев носители гомозиготного аллеля D гена ACE имели более высокие средние значения данного липидного показателя ($5,75 \pm 0,19$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа ID ($5,25 \pm 0,10$ ммоль/л, $p = 0,03$). Средний уровень ОХС у лиц с гомозиготным генотипом II составил $5,34 \pm 0,09$ ммоль/л и статистически значимо не различался со средними значениями обследованных с двумя предыдущими генотипами, $p = 0,07$ и $p = 0,51$ соответственно. В когорте некоренного этноса проведенный анализ продемонстрировал более высокий уровень ОХС среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B ($5,86 \pm 0,20$ ммоль/л), чем среди обследованных с генотипом ID ($5,11 \pm 0,21$ ммоль/л, $p = 0,025$). Носители генотипа II по данному липидному показателю ($5,29 \pm 0,17$ ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, $p = 0,113$ и $p = 0,482$ соответственно.

Частота ГХС оказалась выше в коренной этнической группе среди лиц с генотипом DD гена ACE (76,3%) по сравнению с представителями некоренной национальности (47,1%, $p = 0,01$), и наоборот, ниже среди носителей генотипа DD гена ADRA2B: 60,2% против 86,4% ($p = 0,02$). В когорте шорцев аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития ГХС. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди респондентов с гомозиготным генотипом DD (76,3%) выше в 11,20 раза по сравнению с обследованными с гомозиготным генотипом II (57,5%) и гетерозиготным генотипом ID (55,4%) [ОШ 95%



Таблица 1. Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Ген ACE	168	100,0	397	100,0	
II	46	27,4	177	44,6	0,0001
ID	87	51,8	180	45,3	0,161
DD	35	20,8	40	10,1	0,0006
Ген ADRB1	161	100,0	397	100,0	
AA	115	71,4	207	52,1	0,0001
AG	42	26,1	153	38,5	0,005
GG	4	2,5	37	9,5	0,005
Ген ADRA2B	162	100,0	396	100,0	
II	75	46,3	113	28,5	0,0001
ID	62	38,3	189	47,7	0,042
DD	25	15,4	94	23,8	0,030
Ген MTHFR	161	100,0	398	100,0	
CC	96	59,6	304	76,4	0,0001
CT	51	31,7	86	21,6	0,012
TT	14	8,7	8	2,0	0,0002
Ген eNOS	164	100,0	398	100,0	
4b/4b	105	64,0	309	77,6	0,0009
4b/4a	49	29,9	84	21,1	0,026
4a/4a	10	6,1	5	1,3	0,001

ДИ (2,62–47,70), $p=0,02$]. У представителей некоренной национальности полиморфизм гена ACE не взаимосвязан с ГХС. Распространенность указанного нарушения липидного обмена среди лиц с генотипом DD составила 47,1% [ОШ 95% ДИ 0,49 (0,2–1,06), $p=0,07$], среди лиц с генотипом II – 67,4% [ОШ 95% ДИ 1,49 (0,71–3,11), $p=0,29$], среди лиц с генотипом ID – 62,7% [ОШ 95% ДИ 1,56 (0,84–2,88), $p=0,59$] соответственно. В когорте некоренного этноса установлена ассоциация аллеля D гена ADRA2B с шансом развития ГХС. Риск выявить повышенный уровень ОХС в 5,11 раза выше среди носителей гомозиготного генотипа DD (86,4%) по сравнению с носителями двух других генотипов [ОШ 95% ДИ (1,44–18,13), $p=0,006$]. Среди респондентов гетерозиготного генотипа ID (50,0%) было установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена [ОШ 95% ДИ 0,51 (0,26–0,99), $p=0,05$]. Риск выявить ГХС среди лиц с гомозиготным генотипом

II (59,7%) статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,52–1,90), $p=0,10$]. У шорцев ассоциативной связи между ГХС и полиморфизмом гена ADRA2B выявлено не было: 60,2% [ОШ 95% ДИ 1,11 (0,68–1,80), $p=0,68$], 59,6% [ОШ 95% ДИ 1,10 (0,73–1,66), $p=0,65$] и 54,7% [ОШ 95% ДИ 0,81 (0,52–1,28), $p=0,37$] соответственно.

Этнических особенностей средних значений ХС-ЛНП в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS выявлено не было. Установлена связь данного показателя в коренной этнической группе с полиморфизмом гена ACE, в группе некоренных представителей – с полиморфизмом гена ADRA2B. В популяции шорцев носители гомозиготного генотипа DD гена ACE имели более высокие средние значения ХС-ЛНП ($3,66 \pm 0,19$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа II и гетерозиготного генотипа ID ($3,01 \pm 0,09$ ммоль/л и $3,19 \pm 0,09$ ммоль/л, $p=0,003$ и $p=0,03$) соответственно. В когор-

те некоренного этноса статистический анализ продемонстрировал более высокий уровень ХС-ЛНП среди респондентов с генотипом DD гена ADRA2B ($3,47 \pm 0,15$ ммоль/л), чем среди обследованных с генотипом ID ($2,82 \pm 0,19$ ммоль/л, $p=0,04$). Носители генотипа II по данному липидному показателю ($3,19 \pm 0,15$ ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, $p=0,35$ и $p=0,10$ соответственно.

Национальные особенности распространенности гипербетакхолестеринемии установлены только для полиморфизма гена-кандидата АГ ADRA2B. В группе респондентов коренной национальности частота данного нарушения липидного обмена (55,7%) оказалась ниже, чем в группе обследованных некоренного этноса (85,7%, $p=0,04$). В когорте шорцев аллель D гена ACE ассоциировался с относительным риском развития гипербетакхолестеринемии. Среди носителей генотипа DD доля лиц с указанным состоянием составила 81,5%, среди носителей генотипа ID – 42,9%, среди носителей генотипа II – 53,8% соответственно. Установлено, что гомозиготный генотип DD гена ACE увеличивал [ОШ 95% ДИ 4,65 (1,71–12,67), $p=0,001$], а генотип ID, наоборот, снижал [ОШ 95% ДИ 0,53 (0,33–0,86), $p=0,01$] отношение шансов развития гипербетакхолестеринемии. Риск выявить данное нарушение липидного обмена среди лиц с гомозиготным генотипом II статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,16 (0,72–1,86), $p=0,53$]. У представителей некоренной национальности полиморфизм гена ACE не взаимосвязан с повышенным уровнем ХС-ЛНП. Распространенность указанного нарушения липидного обмена среди лиц с генотипом DD составила 61,1% [ОШ 95% ДИ 1,09 (0,38–3,12), $p=0,87$], среди лиц с генотипом ID – 58,8% [ОШ 95% ДИ 0,95 (0,42–2,15), $p=0,91$], среди лиц с генотипом II – 59,3% [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,40–2,45), $p=0,99$] соответственно. В когорте представителей некоренного этноса аллель D гена ADRA2B ассоциировался с относительным риском развития гипербетакхолестеринемии. Отношение шансов выявить повышенный уровень ХС-ЛНП среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 5,41 раза по сравнению с обследованными с генотипами II и ID [ОШ 95% ДИ (1,13–25,80), $p=0,02$]. Среди носителей генотипа ID установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена, чем среди лиц с двумя другими генотипами [ОШ 95% ДИ 0,41 (0,17–0,98), $p=0,05$]. Риск выявить гипербетакхолестеринемию среди респондентов с генотипом II статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,12 (0,49–2,57), $p=0,78$]. У шорцев статистический анализ не выявил взаимосвязи гена ADRA2B с повышением уровня ХС-ЛНП. Среди обследованных с генотипом DD частота данного нарушения липидного обмена составила 55,7% [ОШ 95% ДИ 0,60 (0,29–1,21), $p=0,15$], среди обследованных с генотипом ID – 52,7% [ОШ 95%

ДИ 1,08 (0,67–1,73), $p=0,74$], среди обследованных с генотипом II – 46,1% [ОШ 95% ДИ 0,73 (0,43–1,24), $p=0,25$] соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности средних значений ХС-ЛВП в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В группе респондентов коренной национальности средние величины данного показателя оказались выше, чем в группе обследованных некоренного этноса (табл. 2). В когорте шорцев статистически значимых ассоциаций уровня ХС-ЛВП с генотипами перечисленных генов-кандидатов выявлено не было. В когорте некоренных представителей указанный липидный показатель был взаимосвязан с генотипами генов ACE и MTHFR. Среди обследованных с гомозиготным генотипом DD гена ACE среднее значение ХС-ЛВП оказалось ниже ($1,03 \pm 0,10$ ммоль/л), чем среди респондентов с генотипом ID ($1,32 \pm 0,05$ ммоль/л, $p=0,006$) и с генотипом II ($1,27 \pm 0,07$ ммоль/л, $p=0,04$). Аналогичная закономерность выявлена и при оценке полиморфизма гена MTHFR: наименьшее значение данного липидного показателя оказалось среди носителей генотипа TT ($0,90 \pm 0,09$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа CT ($1,25 \pm 0,07$ ммоль/л, $p=0,016$) и генотипа CC ($1,30 \pm 0,05$ ммоль/л, $p=0,004$). Частота гипоальфахолестеринемии в коренной этнической группе среди обследованных, имеющих генотипы DD гена ACE, AA гена ADRB1, TT и CT гена MTHFR, 4b/4b и 4b/4a гена eNOS была ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 3). Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между данным нарушением липидного обмена и полиморфизмами генов ACE и MTHFR. Аллель D гена ACE и аллель T гена MTHFR ассоциировались с относительным риском развития гипоальфахолестеринемии. Отношение шансов выявить пониженный уровень ХС-ЛВП среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ACE (61,1%) выше в 3,26 раза по сравнению с обследованными с генотипами ID и II [ОШ 95% ДИ (1,13–9,44), $p=0,02$]. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип II данного гена не взаимосвязаны с указанным нарушением липидного обмена: проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 32,0% [ОШ 95% ДИ 0,77 (0,34–1,75), $p=0,21$] и 33,3% [ОШ 95% ДИ 0,75 (0,29–1,93), $p=0,56$] соответственно. Риск развития гипоальфахолестеринемии выше в 15,14 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом TT гена MTHFR (88,9%) по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ (1,80–127,26), $p=0,002$]. Среди респондентов гомозиготного генотипа CC (28,3%) было установлено снижение шанса развития данного нарушения липидного обмена [ОШ 95% ДИ 0,30 (0,12–0,73), $p=0,007$]. Риск выявить пониженный уровень ХС-ЛВП среди лиц с гетерозиготным



Таблица 2. Средние значения ХС-ЛВП в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители				Р (между этносами)
	Средние значения ИК, кг/м²	Р (между генотипами)	Средние значения ИК, кг/м²	Р (между генотипами)			
Ген ACE							
II	1,27 ± 0,07	0,568	0,040	1,44 ± 0,04	0,991	0,532	0,054
ID	1,32 ± 0,05			1,44 ± 0,05	0,541		0,129
DD	1,03 ± 0,10	0,006		1,51 ± 0,08			0,0007
Ген ACE							
II	1,27 ± 0,07	0,568	0,040	1,44 ± 0,04	0,991	0,532	0,054
ID	1,32 ± 0,05	0,006		1,44 ± 0,05	0,541		0,129
DD	1,03 ± 0,10			1,51 ± 0,08			0,0007
Ген ADRA2B							
II	1,26 ± 0,06	0,995	0,536	1,39 ± 0,05	0,065	0,871	0,101
ID	1,26 ± 0,08	0,555		1,52 ± 0,05	0,106		0,012
DD	1,18 ± 0,11			1,40 ± 0,04			0,062
Ген MTHFR							
CC	1,30 ± 0,05	0,582	0,004	1,45 ± 0,03	0,859	0,349	0,049
CT	1,25 ± 0,07	0,016		1,46 ± 0,06	0,373		0,035
TT	0,90 ± 0,09			1,77 ± 0,70			0,027
Ген eNOS							
4b/4b	1,24 ± 0,05	0,885	0,354	1,43 ± 0,03	0,279	0,092	0,006
4b/4a	1,22 ± 0,07	0,340		1,51 ± 0,06	0,185		0,007
4a/4a	1,38 ± 0,12			1,84 ± 0,40			0,201

Примечание: ИК – индекс Кетле.

генотипом СТ (46,4%) статистически был незначим [ОШ 95% ДИ 1,47 (0,60–3,63), $p=0,40$].

Выявлены национально обусловленные особенности средних значений ТГ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов АГ ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS. В когорте шорцев средние величины данного показателя оказались ниже, чем в когорте обследованных некоренного этноса (табл. 4). В коренной этнической группе статистически значимых ассоциаций уровня ТГ с генотипами перечисленных генов-кандидатов выявлено не было. В когорте некоренных представителей указанный липидный показатель был взаимосвязан с генотипами генов ACE и ADRA2B. Так, носители гомозиготного аллеля D гена ACE имели более высокие средние значения ТГ ($2,40 \pm 0,39$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа ID ($1,77 \pm 0,11$ ммоль/л, $p=0,03$) и гено-

типа II ($1,77 \pm 0,18$ ммоль/л, $p=0,05$). Статистический анализ продемонстрировал более высокий уровень ТГ среди респондентов с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B ($2,46 \pm 0,29$ ммоль/л), чем среди обследованных с гомозиготным генотипом II ($1,67 \pm 0,11$ ммоль/л, $p=0,03$). Носители генотипа ID по данному липидному показателю ($2,06 \pm 0,24$ ммоль/л) статистически значимо не различались с носителями двух других генотипов, $p=0,271$ и $p=0,12$ соответственно.

Распространенность ТГГ в коренной этнической группе была ниже по сравнению с лицами некоренной национальности (табл. 5).

Независимо от национальной принадлежности аллель D гена ADRA2B ассоциировался с риском развития ТГГ. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди носителей генотипа DD выше в 1,65 раза в когорте шорцев

Таблица 3. Распространенность гипоальфахолестеринемии в зависимости от генотипов генов-кандидатов AG ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					Р
	Абс.	%	Р	ОШ	95% ДИ	Абс.	%	Р	ОШ	95% ДИ	
Ген ACE											
II	9	33,3	0,564	0,75	0,29–1,93	27	20,4	0,273	0,73	0,41–1,28	0,145
ID	16	32,0	0,212	0,77	0,34–1,75	31	26,1	0,363	1,29	0,74–2,26	0,431
DD	11	61,1	0,024	3,26	1,13–9,44	7	25,9	0,742	1,16	0,46–2,89	0,018
Ген ADRB1											
AA	26	40,0	0,892	1,06	0,41–2,71	38	26,4	0,232	1,40	0,80–2,46	0,048
AG	8	36,4	0,725	0,83	0,31–2,25	19	17,9	0,087	0,59	0,32–1,08	0,054
GG	2	50,0	0,662	1,55	0,20–11,6	8	29,6	0,426	1,42	0,59–3,42	0,416
Ген ADRA2B											
II	18	40,9	0,799	1,11	0,48–2,58	20	26,3	0,491	1,23	0,67–2,27	0,098
ID	11	33,3	0,359	0,66	0,27–1,60	26	19,8	0,178	0,67	0,38–1,19	0,098
DD	7	50,0	0,385	1,65	0,52–5,19	19	27,1	0,401	1,30	0,70–2,42	0,091
Ген MTHFR											
CC	15	28,3	0,007	0,30	0,12–0,73	50	23,4	0,990	0,96	0,51–1,95	0,453
CT	13	46,4	0,403	1,47	0,60–3,63	15	24,2	0,864	1,06	0,55–2,05	0,035
TT	8	88,9	0,002	15,1	1,80–127	0	0	0,433			0,011
Ген eNOS											
43,1	0,308	1,58	0,65-3,84	56	25,5	0,099	1,89	0,87-4,10	0,009	0,67–2,27	0,098
37,0	0,791	0,88	0,34-2,22	9	16,4	0,175	0,58	0,27-1,27	0,038	0,38–1,19	0,098
14,3	0,161	0,23	0,02-2,06	0	0	0,267			0,428	0,70–2,42	0,091

(33,0%) [ОШ 95% ДИ (1,01–2,79), $p=0,06$] и в 2,73 раза в когорте некоренного этноса (68,2%) [ОШ 95% ДИ (1,04–7,14), $p=0,04$] по сравнению с обследованными с генотипами II и ID. Гетерозиготный генотип ID и гомозиготный генотип II данного гена в двух этнических группах не взаимосвязаны с указанным нарушением липидного обмена: среди представителей коренного этноса проценты больных среди лиц с перечисленными генотипами составили 21,4% [ОШ 95% ДИ 0,66 (0,41–1,07), $p=0,10$] и 25,5% [ОШ 95% ДИ 1,01 (0,60–1,70), $p=0,96$], среди представителей некоренного этноса – 46,7% [ОШ 95% ДИ 0,95 (0,49–1,82), $p=0,88$] и 41,7% [ОШ 95% ДИ 0,66 (0,35–1,25), $p=0,18$] соответственно. В когорте некоренной национальности риск развития ГТГ выше в 1,95 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом CC гена MTHFR (53,9%) по сравнению с лицами,

имеющими два других генотипа [ОШ 95% ДИ 1,95 (1,01–3,76), $p=0,05$]. Среди респондентов гетерозиготного генотипа CT (34,0%) было установлено снижение шанса развития повышенного уровня ТГ [ОШ 95% ДИ 0,45 (0,22–0,91), $p=0,02$]. Носители гомозиготного генотипа TT не оказывали влияния на риск развития данного нарушения липидного обмена: 50,0% [ОШ 95% ДИ 1,14 (0,38–3,42), $p=0,82$] соответственно. У шорцев статистический анализ не выявил взаимосвязи гена MTHFR с повышением уровня ТГ. Среди обследованных с генотипом CC частота ГТГ составила 25,9% [ОШ 95% ДИ 1,17 (0,66–2,06), $p=0,59$], среди обследованных с генотипом CT – 23,5% [ОШ 95% ДИ 0,89 (0,50–1,58), $p=0,68$], среди обследованных с генотипом TT – 16,7% [ОШ 95% ДИ 0,59 (0,07–5,11), $p=0,63$] соответственно.



Таблица 4. Средние значения ТГ в зависимости от генотипов генов-кандидатов АГ ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители				Р (между этносами)
	Средние значения ИК, кг/м²	Р (между генотипами)	Средние значения ИК, кг/м²	Р (между генотипами)			
Ген ACE							
II	1,77 ± 0,18	0,994	0,053	1,37 ± 0,07	0,105	0,484	0,013
ID	1,77 ± 0,11			1,55 ± 0,09			0,146
DD	2,40 ± 0,39			0,030	1,50 ± 0,15		0,774
Ген ADRB1							
AA	1,92 ± 0,15	0,978	0,370	1,45 ± 0,07	0,903	0,457	0,002
AG	1,91 ± 0,17	0,389		1,46 ± 0,08	0,513		0,014
GG	1,27 ± 0,49			1,59 ± 0,19			0,577
Ген ADRA2B							
II	1,67 ± 0,11	0,117	0,025	1,54 ± 0,12	0,159	0,772	0,450
ID	2,06 ± 0,24	0,271		1,36 ± 0,07	0,099		0,0001
DD	2,46 ± 0,29			1,59 ± 0,12			0,002
Ген MTHFR							
CC	2,07 ± 0,18	0,101	0,725	1,48 ± 0,06	0,475	0,392	0,0001
CT	1,66 ± 0,14	0,530		1,39 ± 0,10	0,295		0,105
TT	1,93 ± 0,16			1,85 ± 0,82			0,884
Ген eNOS							
4b/4b	1,88 ± 0,16	0,509	0,738	1,52 ± 0,03	0,082	0,057	0,013
4b/4a	2,05 ± 0,17	0,522		1,30 ± 0,09	0,164		0,0001
4a/4a	1,71 ± 0,51			0,64 ± 0,10			0,154

Примечание: ИК – индекс Кетле.

Обсуждение

В настоящее время во всем мире проводятся генетические эпидемиологические исследования, включающие до нескольких тысяч человек, изучающие закономерности распространения ССЗ в популяциях и семьях, а также анализ полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие основных факторов риска. В нашем исследовании получены данные о распространенности нарушений липидного обмена в двух этнических группах Горной Шории с учетом полиморфизма генов-кандидатов АГ.

Эпидемиологическое исследование среди населения Горной Шории установило взаимосвязь генотипа DD гена ACE с ГХС и гипербетакхолестеринемией в группе шорцев, с гипоальфахолестеринемией

в группе некоренного населения. Положительная ассоциативная связь между данными нарушениями липидного обмена и полиморфизмом гена ACE была установлена при обследовании населения Японии: гомозиготный генотип DD данного гена чаще выявлялся у лиц с повышенным уровнем ОХС, увеличивающим риск развития ИБС [24]. В литературе известно много работ, демонстрирующих аналогичные результаты: носительство мутантного генотипа DD гена ACE ассоциировано с развитием ГХС и гипербетакхолестеринемии и выступает в качестве маркера более тяжелого течения ИБС [25–27]. Противоположные данные были получены при обследовании мексиканских женщин: лица с гомозиготным генотипом II в 3 раза чаще имели высокие уровни ХС-ЛНП и в 2 раза чаще пониженные уровни ХС-ЛВП, чем носители гетерозиготного генотипа ID [28]. Многие эпидемиологические

Таблица 5. Распространенность гипоальфахолестеринемии в зависимости от генотипов генов-кандидатов AG ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и eNOS в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители					Коренные жители					P
	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	Абс.	%	P	ОШ	95% ДИ	
Ген ACE											
II	17	39,5	0,348	0,71	0,34–1,44	37	22,2	0,223	0,74	0,46–1,19	0,020
ID	38	45,8	0,967	1,01	0,54–1,88	45	26,8	0,523	1,16	0,23–1,86	0,003
DD	18	52,9	0,334	1,45	0,67–3,10	12	31,6	0,339	1,42	0,68–2,94	0,066
Ген ADRB1											
AA	52	48,2	0,503	1,27	0,62–2,56	47	24,2	0,629	0,89	0,55–1,42	0,0001
AG	18	43,9	0,707	0,87	0,42–1,78	36	25,0	0,924	0,97	0,60–1,58	0,019
GG	1	25,0	0,384	0,37	0,03–3,69	11	32,3	0,319	1,46	0,68–3,14	0,765
Ген ADRA2B											
II	30	41,7	0,182	0,66	0,35–1,25	27	25,5	0,955	1,01	0,60–1,70	0,023
ID	28	46,7	0,884	0,95	0,49–1,82	38	21,4	0,096	0,66	0,41–1,07	0,0002
DD	15	68,2	0,035	2,73	1,04–7,14	29	33,0	0,058	1,65	1,01–2,79	0,003
Ген MTHFR											
CC	48	53,9	0,045	1,95	1,01–3,76	74	25,9	0,587	1,17	0,66–2,06	0,0001
CT	17	34,0	0,024	0,45	0,22–0,91	19	23,5	0,683	0,89	0,50–1,58	0,189
TT	7	50,0	0,817	1,14	0,38–3,42	1	16,7	0,627	0,59	0,07–5,11	0,163
Ген eNOS											
4b/4b	43	43,4	0,369	0,74	0,38–1,42	79	27,4	0,061	1,78	0,96–3,30	0,003
4b/4a	26	54,2	0,181	1,59	0,80–3,15	15	18,5	0,121	0,61	0,33–1,14	0,0001
4a/4a	3	33,3	0,427	0,56	0,13–2,34	0	0	0,192			0,145

исследования не установили ассоциации полиморфизма гена ACE с нарушениями липидного обмена [29–31].

При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип DD гена ADRA2B являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ГТГ в когорте шорцев, к ГХС, гипербетахолестеринемии и ГТГ в когорте некоренного населения. В работе О. Ukkola и соавт. (2000 г.) [32] была установлена ассоциация полиморфизма гена ADRA2B с уровнем ОХС и ХС-ЛНП плазмы крови. Однако не во всех работах была найдена связь между I/D-полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений [33].

Исследования Y. Wang и соавт. (2015 г.) выявили более высокие шансы развития повышенного уровня ОХС и ХС-ЛНП среди носителей генотипа TT гена MTHFR в китайской популяции [34]. Работа

JT. Real и соавт. (2009 г.) продемонстрировала ассоциацию генотипа TT с пониженным уровнем ХС-ЛВП [35], L. Huang и соавт. (2008 г.) – с повышенным уровнем ТГ [36]. Ассоциация генотипа TT с ГТГ была установлена также у населения Греции [37]. В нашем исследовании мутантный генотип взаимосвязан с гипоальфахолестеринемией, а гомозиготный генотип CC с ГТГ в группе некоренного населения. В то же время существуют работы, которые отрицают взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR с различными нарушениями липидного обмена [38, 39].

Заключение

Нарушения липидного обмена были выявлены реже в коренной этнической группе по сравнению с представителями некоренной национальности.

В когорте шорцев прогностически неблагоприятно

ятный генотип DD гена ADRA2B встречался чаще и ассоциировался с гипертриглицеридемией. Гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ACE.

В когорте некоренного этноса прогностически неблагоприятные генотипы DD гена ACE, TT гена MTHFR встречались чаще и ассоциировались с гипоальфахолестеринемией. Гиперхолестеринемия,

гипербетахолестеринемия и гипертриглицеридемия взаимосвязаны с генотипом DD гена ADRA2B.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Список литературы

1. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010 гг. Cardiovascular therapy and prevention. 2011;1:9–14. Russian (Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;1:9–14).
2. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Chatenoud L, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. European Journal of Cardiovascular Prevention Rehabilitation. 2011;18(4):627–34.
3. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J. 2011;32(11):1424–31.
4. Chazova IE, Zbernakova IuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Jarovaya EB, Konradi AO, Boitsov SA. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. Cardiology. 2014;10:4–12. Russian (Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО, Бойцов СА. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;10:4–12).
5. Muromtseva GA, Konceva AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zbernakova YuV, Ilyin VA, Conradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Sbylyakhtov EV, Boytsov SA. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the study ESSAY-RF. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(6): 4–11. Russian (Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЕВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОР, Трубачева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11).
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redyn J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(7):1281–1357.
7. Oganov RG, Maslennikova GYa. The epidemic of cardiovascular diseases can be stopped by preventing amplification. Preserving medicine. 2009;6:3–7. Russian (Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009;6:3–7).
8. Zhitnikova LM. Arterial hypertension: a course on effective combination therapy. RMZh, 2011;26:1667. Russian (Житникова ЛМ. Артериальная гипертензия: курс на эффективное комбинированное лечение. РМЖ. 2011;26:1667).
9. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1113–32.
10. Chazova IE, Mychka VB. Metabolic syndrome and hypertension. Consilium medicum. 2002;11:587–90. Russian (Чазова ИЕ, Мычка ВБ. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consilium medicum. 2002;11:587–90).
11. Chazova IE. Treatment of dyslipidemia in patients with hypertension. Therapeutic archives. 2007;4:53–7. Russian (Чазова ИЕ. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертензией. Тер. архив. 2007;4:53–7).
12. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB, Atwood LD. Genomewide Linkage Analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;15:3197–3201.
13. Nieminen T, Lehtimäki T, Laibö J. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of Gprotein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. J. Appl. Physiol. 2006;100(2):507–511.

14. Etzel JP, Rana BK, Wen G. Genetic variation at the human $\alpha 2B$ -adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*. 2005;45(6):1207-1213.
15. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol. Genet. Metab*. 1998;64(3):169-172.
16. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545-556.
17. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Rev Genetics*. 2006;7(11):829-40.
18. Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet*. 2010;11(6):446-50.
19. Shakhbatsneider EV, Yudin NS, Damba LD, Gubina MA, Maksimov VN, Barbarash OL, Ogarkov MY, Polikutina OM, Kazachek YV, Kulikov IV, Ustinov SN, Baum VA, Kobzev VF, Romashchenko AG, Voevoda MI. On the question of the ethnic characteristics of nuclear and mitochondrial gene pools Shob». The gene pool of the population of Siberia. Collection of scientific articles. Novosibirsk, 2003, pp.174-176. Russian (Шахтинеидер ЕВ, Юдин НС, Дамба ЛД, Губина МА, Максимов ВН, Барбараш ОЛ, Огарков МЮ, Поликутина ОМ, Казачек ЯВ, Куликов ИВ, Устинов СН, Баум ВА, Кобзев ВФ, Ромащенко АГ, Воевода МИ. К вопросу об этнических характеристиках ядерного и митохондриального генофондов шорцев. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и его связь с уровнями липидов крови в различных этнических группах Северной Азии. Генофонд населения Сибири. Сборник научных статей. Новосибирск, 2003;174-176).
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-1818.
21. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:15.
22. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56(6):757-765.
23. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mobebebi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683-688.
24. Kondo H, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yonemoto K, Arima H, Nagata M, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the bisayama study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(4):390-403.
25. Borzyszkowska J, Stanislawska-Sachadyn A, Wirtwein M, Sobiczewski W, Cieciewicz D, Targonski R, Gruchala M, Rynkiewicz A, Limon J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J Appl Genet*. 2012;53(2):175-82.
26. Capro N, Barbacar N, Istrati V, Brani te T. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013;117(1):78-82.
27. Abd El-Aziz TA, Hussein YM, Mohamed RH, Shalaby SM. Renin-angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease. *Gene*. 2012;498(2):270-75.
28. Vallejo M, Martinez-Palomino G, Ines-Real S, Pérez-Hernández N, Juárez-Rojas JG, Vargas-Alarcyn G. Relationship between the angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism and cardiovascular risk factors in healthy young Mexican women. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(2):237-42.
29. Albarbi KK, Kasbour TS, Al-Hussaini W, Al-Nbabeen MS, Mohamed S, Hasanato RM, Tamimi W, Al-Naami MY, Khan IA. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and familial hypercholesterolemia in the Saudi population. *Lipids Health Dis*. 2013;12:177.
30. Xu Y, Bao Q, He B, Pan Y, Zhang R, Mao X, Tang Z, Qu L, Zhu C, Tian F, Wang S. Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in type 2 diabetic patients of Chinese Han origin. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(4):378-83.
31. Vargas-Alarcyn G, Zamora J, Sánchez-García S, Rodríguez-Pérez JM, Cardoso G, Posadas-Romero C. Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican patients with coronary artery disease. Association with the disease but not with lipid levels. *Exp Mol Pathol*. 2006;81(2):131-35.
32. Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ. Interactions among the $\alpha 2$, $\beta 2$, and $\beta 3$ adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec family study. *Metabolism*. 2000;49:1063-1070.



33. Sykiotis GP, Polyzogopoulou E, Georgopoulos NA, Trakada G, Spyropoulos K, Kalfarentzos F, Papavassiliou AG, Vagenakis AG, Flordellis CS. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. *Clin Auton Res*. 2003;13(3):203-207.
34. Wang Y, Xu X, Huo Y, Liu D, Cui Y, Liu Z, Zhao Z, Xu X, Liu L, Li X, Jiang S. Predicting hyperhomocysteinemia by Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism in Chinese patients with hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(7):661-66.
35. Real JT, Martinez-Hervas S, Garcia-Garcia AB, Chaves FJ, Civera M, Ascaso JF, Carmena R. Association of C677T polymorphism in MTHFR gene, high homocysteine and low HDL cholesterol plasma values in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):815-20.
36. Huang L, Song XM, Zhu WL, Li Y. Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. *Biomed Environ Sci*. 2008;21(6):514-20.
37. Vasilopoulos Y, Sarafidou T, Bagiatis V, Skriapa L, Goutzelas Y, Pervanidou P, Lazopoulou N, Chrousos GP, Mamuris Z. Association between polymorphisms in MTHFR and APOA5 and metabolic syndrome in the Greek population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(9):613-17.
38. Liang R, Zhou Y, Xie J, Lu W, Kang B, Liang Y, Chen Y, Li Y. Association of C677T gene polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine level with hyperlipidemia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014;34(8):1195-98.
39. Husemoen LL, Skaaby T, Juergensen T, Thuesen BH, Fenger M, Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O, Linneberg A. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification. *Eur J Nutr*. 2014;53(7):1549-59.