Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории

Татьяна Александровна Мулерова[1,2]*, Галина Владимировна Артамонова[1], Михаил Иванович Воевода[3], Ольга Викторовна Груздева[1], Михаил Юрьевич Огарков[1,2], Ольга Леонидовна Барбараш[1]

[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

[2] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Россия, 654006, Новокузнецк, просп. Строителей, 5

[3] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов развития артериальной гипертензии *ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска среди коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследовано 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше), у 565 человек выполнено генотипирование. Всем респондентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. 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, 4a/4b) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У шорцев максимальное количество ассоциаций с факторами риска были установлены для генотипа D/D гена *ACE*, у некоренных представителей – для генотипа D/D гена *ADRA2B*. В когорте шорцев у носителей генотипа D/D гена *ACE* отношения шансов выявления гиперхолестеринемии, гипербетахолестеринемии, ожирения и абдоминального ожирения составили, соответственно, 11,20 (p=0,018); 4,65 (p=0,001); 2,31 (p=0,031) и 1,83 (p=0,059). В когорте некоренного этноса у лиц с генотипом D/D гена *ADRA2B* риск выявить гиперхолестеринемию, гипербетахолестеринемию, гипертриглицеридемию и нарушения углеводного обмена оказался выше, соответственно, в 5,11 (p=0,006); 5,41 (p=0,021); 2,73 (p=0,035) и 4,13 (p=0,005) раз. В группе шорцев генотип D/D гена *ACE* ассоциировался с ожирением, с гиперхолестеринемией, гипербетахолестеринемией; генотип D/D гена *ADRA2B* – с гипертриглицеридемией; генотип 4a/4a гена *e-NOS3* – с абдоминальным ожирением. В группе некоренного этноса генотип D/D гена ACE ассоциировался с гипоальфахолестеринемией, генотип I/I гена *ACE* – с нарушениями углеводного обмена; генотип D/D гена *ADRA2B* – с гиперхолестеринемией, гипербетахолестеринемией и гипертриглицеридемией, нарушениями углеводного обмена; генотип T/T гена *MTHFR* – с гипоальфахолестеринемией, генотип C/C гена *MTHFR* – с абдоминальным ожирением.

Заключение. Определение полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии и выявление ассоциаций с модифицируемыми факторами риска расширяет представление о генетической составляющей сердечно-сосудистых заболеваний и создает предпосылки для разработки более совершенной и эффективной программы профилактики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов-кандидатов, факторы риска, ассоциации генов с фенотипическими признаками.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Артамонова Г.В., Воевода М.И., Груздева О.В., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):330-338. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338

Genetic Aspects of Modifiable Risk Factors Associated with Arterial Hypertension by the Example of the Indigenous Population of Mountain Shoriya

Tatyana A. Mulerova[1,2]*, Galina V. Artamonova[1], Michael I. Voevoda[3], Olga V. Gruzdeva[1], Michael Y. Ogarkov[1,2], Olga L. Barbarash[1]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

[2]Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Stroiteley prosp. 5, Novokuznetsk, 654006 Russia

[3]Research Institute for Therapy and Preventive Medicine. Borisa Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the associations of *ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR* and *e-NOS3* candidate genes of arterial hypertension with its risk factors among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoriya.

Material and methods. Clinical epidemiological community-based study was conducted in hard-to-reach regions of Mountain Shoriya (villages Orton, Ust'-Kabyrza, Sheregesh in Kemerovo Region). 1178 inhabitants of the mentioned villages were examined by the continuous method, selection consisted of adult population (18 years old and above), 565 people were genotyped. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (s.145A> G, Ser49Gly, rs1801252) *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677S>T, Ala222Val, rs1801133) and *e-NOS3* (VNTR, 4a/4b) were tested by polymerase chain reaction.

Results. Maximum number of associations with risk factors was revealed in indigenous population for genotype D/D *ACE* gene, in non-indigenous representatives – for genotype D/D *ADRA2B* gene. In indigenous carriers of genotype D/D *ACE* gene, the odds ratio of hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia, obesity and abdominal obesity were 11.20 (p=0.018); 4.65 (p=0.001); 2.31 (p=0.031) and 1.83 (p=0.059), respectively. In the cohort of non-indigenous ethnic group in those with genotype D/D gene *ADRA2B* the risk of hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia, hypertriglyceridemia and carbohydrate metabolism disorders was higher in 5.11 (p=0.006), 5.41 (p=0.021), 2.73 (p=0.035) and 4.13 (p=0.005) times, respectively. In the indigenous group the genotype D/D of *ACE* gene was associated with obesity, hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia; the genotype D/D of *ADRA2B* gene – with hypertriglyceridemia; the genotype 4a/4a of *e-NOS3* gene – with abdominal obesity. In the group of non-indigenous ethnic group genotype D/D of *ACE* gene was associated with hypoalphacholesterolemia; genotype I/I of *ACE* gene – with carbohydrate metabolism disorders; genotype D/D of *ADRA2B* gene – with hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia and hypertriglyceridemia, carbohydrate metabolism disorders; genotype T/T of *MTHFR* gene – with hypoalphacholesterolemia, genotype C/C of *MTHFR* gene – with abdominal obesity.
Conclusion. The determination of polymorphisms of candidate genes and the identification of associations with modifiable risk factors broadens the understanding of the genetic component of cardiovascular diseases and creates the prerequisites for the development of a more advanced and effective prevention program.

Keywords: arterial hypertension, polymorphisms of candidate genes, the risk factors, the association of genes with phenotypic traits.

For citation: Mulerova T.A., Artamonova G.V., Voevoda M.I., Gruzdeva O.V., Ogarkov M.Y., Barbarash O.L. Genetic Aspects of Modifiable Risk Factors Associated with Arterial Hypertension by the Example of the Indigenous Population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):330-338. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mulerova-77@mail.ru

Received / Поступила: 21.02.2017
Accepted / Принята в печать: 04.04.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в современном мире остаются главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн. жизней [1]. Одним из наиболее значимых для России факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, является артериальная гипертензия (АГ). Важнейшее место в изучении причин повышенного уровня артериального давления (АД) в настоящее время отводится эпидемиологическим исследованиям, позволяющим определить распространенность факторов риска. Вместе с тем сочетание АГ с такими факторами риска, как ожирение, особенно абдоминальным его типом, с нарушениями углеводного и липидного обменов приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 3].

Согласно исследованию INTERHEART одним из самых важных факторов сердечно-сосудистого риска являются нарушения липидного обмена [4]. Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняют непосредственным влиянием последней на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень АД. Данные Framingham Heart Study выявили высокую распространенность гиперхолестеринемии у лиц с повышенным уровнем АД [5]. В странах Западной Европы эти два фактора сердечно-сосудистого риска наблюдались у 35% населения [6]. Результаты проспективного 14-летнего наблюдения за состоянием здоровья 3310 врачей (Physicians Health Study) продемонстрировали, что дислипидемия являлась независимым фактором, ассоциированным с повышенным риском развития АГ у мужчин [7].

Важную роль в развитии АГ играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность вызывает развитие компенсаторной гиперинсулинемии, и вместе они увеличивают активность симпатоадреналовой, нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) путем усиления передачи возбуждающих импульсов от паравентрикулярных ядер гипоталамуса к симпатическим ядрам спинного мозга. Все это ведет к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек, увеличению его количества в стенках артериол и стойкому повышению АД. АГ в 40-60% случаев сопровождается нарушениями чувствительности тканей к инсулину [8]. У больных АГ с разными вариантами нарушений углеводного обмена (гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе) отмечаются более высокие показатели систолического и диастолического АД по сравнению с больными без углеводных нарушений [9].

Известно, что наличие ожирения не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза [10]. По данным Framingham Heart Study ожирение способствует развитию АГ у 78% мужчин и 65% женщин. Установлено, что увеличение массы тела в течение четырех лет на 5% повышает риск развития АГ на 30% [11]. Как показано в исследовании INTERSALT, с каждым 1 кг прибавки массы тела систолическое АД повышается на 1 мм рт.ст. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2-3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз [12]. Распределение жировой ткани в организме играет

решающую роль в формировании патологии, ассоциированной с ожирением. Развитие АГ связано, в первую очередь, с висцеральной жировой тканью [13].

На сегодняшний день доказано, что вклад генетического фактора в формировании АГ можно считать основным [14]. Поэтому в последние годы многочисленные исследования посвящаются анализу полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие данного патологического процесса. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом, и с факторами внешней среды [15]. Однако проведенные исследования не исключают роль полиморфизма отдельных генов в развитии АГ и ее факторов риска. Несмотря на наличие тесной взаимосвязи ожирения, нарушений липидного, углеводного обменов и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. Изучение генетических основ факторов риска АГ поможет внести ясность в уже имеющиеся представления об этиологии и патогенезе заболевания, метаболических, биохимических и функциональных нарушений, вызванных данным патологическим процессом. В качестве основных маркеров предрасположенности могут выступать гены, кодирующие компоненты РААС, гены ключевых симпатических рецепторов, гомоцистеинового обмена, эндотелиальной NO-синтазы.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым элементом РААС и не только превращает ангиотензин I в ангиотензин II, но и инактивирует брадикинин. Ген АПФ (*ACE*) локализован в длинном плече 17-й хромосомы в локусе17q23. В настоящее время известно более двух десятков полиморфных вариантов данного гена, однако функционально наиболее значимым является инсерционно-делеционный полиморфизм в 16-м интроне (I/D), который обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора. Накоплено много данных об ассоциации D/D генотипа данного гена с инфарктом миокарда, АГ, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией [16-18]. Тем не менее, литературные данные относительно вклада генотипов гена *ACE* в развитие метаболических нарушений на настоящий момент достаточно противоречивы, что можно объяснить популяционной специфичностью [19].

β-адренорецепторы регулируют многочисленные функции миокарда (частоту сердечных сокращений, сократимость и расслабление гладкой мускулатуры) и различные метаболические эффекты. Ген β1-адренорецептора (*ADRB1*) локализован на хромосоме 10q24_26. Наиболее распространенный полиморфизм, связан с однонуклеотидной заменой: Ser49Gly (145A→G – внеклеточный N-терминальный сайт) [20]. Некоторые авторы выявили взаимосвязь полиморфизма данного гена с АГ, ожирением и другими метаболическими нарушениями [21, 22]. Стимуляция α2β-адренорецепторов приводит к увеличению сократимости гладкой мускулатуры сосудов, снижению интенсивности липолиза, секреции ренина и инсулина. Ген α2β-адренорецептора (*ADRA2B*) расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов, имеет функциональный делеционный полиморфизм Ins>DelCodon 299. Heinonen P. [23] и Vasudevan R. [24] определили, что носительство D аллеля может быть важным генетическим маркером развития АГ у пациентов как с нарушением углеводного обмена, так и без него в одинаковом проценте случаев. Кроме этого, ряд работ демонстрируют взаимосвязь генотипа D/D с ожирением и абдоминальным его типом, в том числе [25].

Согласно последним данным, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском развития АГ и нарушений липидного обмена [26, 27]. Наиболее изученная генетическая поломка – мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). В настоящее время известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изучена мутация, в которой нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т). Показано, что у пациентов с генотипом Т/Т уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с генотипом С/С, что и определяет его ассоциации с АГ и ее факторами риска [28].

NO-синтаза 3-го типа участвует в синтезе NO эндотелием – важнейшего вазодилататора, антиагреганта, антимитогена и антиоксиданта [29]. Это позволяет исследователям предполагать наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа (*e-NOS3*) с развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние варианта 4a связано с нарушением экспрессии гена *e-NOS3*, что приводит к уменьшению выработки NO. Для генотипа 4a/4a описаны ассоциации с АГ, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена [30].

Стоит отметить, что в настоящее время ни для одного мультифакториального заболевания не удалось выявить все гены, участвующие в формировании наследственной предрасположенности. 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. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни целесообразно изучать роль генетической регуляции заболеваний сердечно-сосудистой системы и ее факторов риска, реализация

эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов развития АГ *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска среди коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 1178 жителей указанных поселков [720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 человек – представители некоренной национальности (90% из них русские)]. Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил 47,8±1,0 лет у шорцев и 46,9±1,5 лет у некоренных жителей (p=0,595); женщин – 48,5±0,7 лет и 50,7±0,9 лет (p=0,054), соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997) ожирение определяли при ИК 30,0 кг/м^2 и более. Критериями абдоминального ожирения считали окружность талии (ОТ)>94 см у мужчин и >80 см у женщин.

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 ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Sientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с российскими рекомендациями (2012). О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) свидетельствовал уровень ОХС>5,0 ммоль/л, гипербетахолестеринемии уровень ХС-ЛНП – >3,0 ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ>1,7 ммоль/л. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак 6,1-6,9 ммоль/л), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак <7,0 ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста ⩾7,8 ммоль/л и <11,1 ммоль/л), лиц с сахарным диабетом 2 типа (глюкоза плазмы натощак ⩾7,0 ммоль/л или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста ⩾11,1 ммоль/л или случайного определения ⩾11,1 ммоль/л).

У 565 человек сплошным методом забрана кровь из кубитальной вены утром натощак для выполнения генотипирования. Выделение ДНК из крови проводилась 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, 4a/4b) 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) [31-33].

Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее пяти использовался критерий Фишера. Относительный риск (OR - odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Распространенность генотипов генов-кандидатов развития АГ *ACE*, *ADRA2B, ADRB1, MTHFR* и *e-NOS3* в когортах шорцев и представителей некоренного этноса представлена в табл. 1. В табл. 2 продемонстрированы данные о распространенности генотипов указанных генов среди здоровых и больных лиц с АГ. Нами проанализированы возможные ассоциации генотипов генов-кандидатов АГ *ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска.

Частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* в группе коренного этноса среди обследованных с ГХС оказалась выше (13,3%), чем среди лиц без данного нарушения липидного обмена (5,8%, p=0,018). Проведенный статистический анализ в когорте шорцев показал, что аллель D гена *ACE* ассоциировался с от-

Table 1. Prevalence of genotypes of candidate genes for hypertension (*ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR, e-NOS3*) in two ethnic groups

Таблица 1. Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ *(ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR, e-NOS3)* в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p
	n	%	n	%	
Ген *ACE*	**168**	**100**	**397**	**100**	
I/I	46	27,4	177	44,6	0,0001
I/D	87	51,8	180	45,3	0,161
D/D	35	20,8	40	10,1	0,0006
Ген *ADRB1*	**161**	**100,0**	**397**	**100,0**	
A/A	115	71,4	207	52,1	0,0001
A/G	42	26,1	153	38,5	0,005
G/G	4	2,5	37	9,5	0,005
Ген *ADRA2B*	**162**	**100**	**396**	**100**	
I/I	75	46,3	113	28,5	0,0001
I/D	62	38,3	189	47,7	0,042
D/D	25	15,4	94	23,8	0,030
Ген *MTHFR*	**161**	**100**	**398**	**100**	
C/C	96	59,6	304	76,4	0,0001
C/T	51	31,7	86	21,6	0,012
T/T	14	8,7	8	2,0	0,0002
Ген *e-NOS3*	**164**	**100**	**398**	**100**	
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

Table 2. Prevalence of genotypes of candidate genes among healthy and hypertensive patients

Таблица 2. Распространенность генотипов генов-кандидатов среди здоровых и больных лиц с АГ

Генотипы	Некоренные жители			Коренные жители		
	Больные АГ	Здоровые	p	Больные АГ	Здоровые	p
Ген *ACE*, %						
I/I	25,6	29,3	0,592	41,9	46,5	0,362
I/D	59,3	43,9	0,049	43,7	46,5	0,579
D/D	15,1	26,8	0,062	14,4	7,0	0,015
Ген *ADRB1*, %						
A/A	74,0	69,0	0,485	58,3	47,6	0,034
A/G	24,7	27,4	0,696	34,5	41,5	0,159
G/G	1,3	3,6	0,355	7,2	10,9	0,201
Ген *ADRA2B*, %						
I/I	43,7	48,8	0,521	30,7	27,0	0,413
I/D	36,3	40,2	0,601	47,6	47,8	0,963
D/D	20,0	11,0	0,112	21,7	25,2	0,415
Ген *MTHFR*, %						
C/C	60,8	58,5	0,774	71,4	80,0	0,048
C/T	26,6	36,6	0,173	26,8	17,8	0,032
T/T	12,6	4,9	0,080	1,8	2,2	0,785
Ген *e-NOS3*, %						
4b/4b	63,4	64,6	0,871	76,0	78,8	0,517
4b/4a	26,8	32,9	0,394	22,2	20,4	0,662
4a/4a	9,8	2,5	0,050	1,8	0,8	0,411

АГ – артериальная гипертензия

носительным риском развития ГХС [ОШ 11,20; 95%ДИ 2,62-47,70; p=0,018]. В группе некоренного этноса доля лиц с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с ГХС была выше (20,7%), чем среди лиц с нормальным уровнем ОХС (4,8%, p=0,006). Установлена ассоциация аллеля D гена *ADRA2B* с шансом развития ГХС. Риск выявить повышенный уровень ОХС в 5 раз выше среди носителей гомозиготного генотипа D/D (86,4%) по сравнению с носителями двух других генотипов [ОШ 5,11; 95%ДИ 1,44-18,13; p=0,006].

У коренных жителей среди обследованных лиц с гипербетахолестеринемией преобладал генотип D/D в локусе rs4340 гена *ACE* по сравнению с лицами без нарушения липидного обмена: 15,3% против 3,7%, (p=0,001). Частота гетерозиготного генотипа I/D встречалась реже: 35,4% против 50,8% (p=0,010). Установлено, что гомозиготный генотип D/D гена *ACE* увеличивал [ОШ 4,65; 95%ДИ 1,71-12,67; p=0,001], а генотип I/D, наоборот, снижал [ОШ 0,53, 95%ДИ 0,33-0,86; p=0,010] отношение шансов развития повышенного уровня ХС-ЛНП. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа по аллелю D гена *ADRA2B* была выше среди лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП (22,6%), чем среди носителей с нормальным уровнем данного липидного параметра (5,1%, p=0,021), тогда как распространенность гетерозиготного генотипа I/D, наоборот, оказалась ниже – 28,3% против 48,7% (p=0,045). Таким образом, в когорте представителей некоренного этноса аллель D гена *ADRA2B* ассоциировался с относительным риском развития гипербетахолестеринемии [ОШ 5,41; 95%ДИ 1,13-25,80; p=0,021].

В группе некоренного этноса частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* среди лиц с гипоальфахолестеринемией оказалась выше (30.6%), чем среди обследованных без данного нарушения липидного обмена (11,8%, p=0,024). Отношение шансов выявить пониженный уровень ХС ЛПВП среди респондентов с гомозиготным генотипом D/D было выше в 3 раза по сравнению с обследованными с генотипами I/D и I/I [ОШ 3,26; 95%ДИ 1,13-9,44; p=0,024]. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа T/T гена *MTHFR* была больше среди обследованных с гипоальфахолестеринемией (22,2%) по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень ХС ЛПВП (1,8%, p=0,002), а распространенность генотипа C/C – ниже: 41,7% против 70,4% (p=0,007). Следовательно, аллель T гена *MTHFR* ассоциировался с риском развития гипоальфахолестеринемии [ОШ 15,14; 95%ДИ 1,80-127,26; p=0,002].

Независимо от национальной принадлежности распространенность гомозиготного генотипа D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с гипертриглицеридемией была выше, чем среди лиц без данного нарушения липидного обмена: 30,9% против 21,2% (p=0,058) в группе шорцев; 20,5% против 8,6% (p=0,035) в группе некоренного этноса. Таким образом, в обеих этнических группах аллель D гена *ADRA2B* ассоциировался с риском развития гипертриглицеридемии. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди носителей генотипа D/D было выше в 2 раза в когорте шорцев (33,0%) [ОШ 1,65; 95%ДИ 1,01-2,79; p=0,058] и в 3 раза – в когорте некоренного этноса (68,2%) [ОШ 2,73; 95%ДИ 1,04-7,14; p=0,035] по сравнению с обследованными с генотипами I/I и I/D. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа C/C гена *MTHFR* оказалась выше среди обследованных с гипертриглицеридемией (66,7%) по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень ТГ (50,6%, p=0,045), тогда как, доля гетерозиготного генотипа C/T – ниже: 23,6% против 40,7% (p=0,024). Следовательно, в когорте некоренного этноса аллель T гена *MTHFR* ассоциировался с отношением шанса развития гипертриглицеридемии [ОШ 1,95; 95%ДИ 1,01-3,76; p=0,045].

В группе коренного этноса частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* среди лиц с ожирением оказалась выше (18,2%), чем среди обследованных без него (8,8%, p=0,031), тогда как распространенность генотипа I/I, напротив, ниже – 30,9% и 46,8% (p=0,028). В когорте шорцев доля лиц с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с ожирением оказалась выше (38,9%) по сравнению с лицами без него (21,4%, p=0,005). Только у шорцев выявлялась взаимосвязь между ожирением и полиморфизмами генов *ACE* и *ADRA2B* [ОШ 2,31; 95%ДИ 1,05-5,04; p=0,031]. При обследовании когорты коренных жителей различных генотипов гена *ADRA2B* имело место увеличение шанса развития ожирения среди обследованных с гомозиготным генотипом D/D (22,3%) по сравнению с лицами с генотипами I/I и I/D [ОШ 2,34; 95%ДИ 1,28-4,29; p=0,005].

В когорте коренного этноса с абдоминальным ожирением ассоциировались гомозиготный генотип D/D гена *ACE* и гомозиготный генотип 4a/4a гена *e-NOS3*. Отношение шансов выявить данное метаболическое нарушение было выше в 2 раза среди респондентов с гомозиготным генотипом D/D по сравнению с обследованными с генотипами I/I и I/D [ОШ 1,83; 95%ДИ 1,01-3,56; p=0,059] в 9 раз среди лиц с генотипом 4a/4a по сравнению с пациентами с генотипами 4b/4b и 4b/4a [ОШ 8,57; 95%ДИ 1,05-77,52; p=0,022]. У представителей некоренной национальности среди респондентов с абдоминальным ожирением статистически значимо преобладал генотип C/C в локусе rs1801133 гена *MTHFR* по сравнению с лицами без него: 67,5% против 51,9% [ОШ 1,92; 95%ДИ

1,01-3,65; p=0,043]. Частота генотипа C/T у обследованных с данным типом ожирения была ниже, чем в группе контроля – 22,5% против 40,7% [ОШ 0,42; 95%ДИ 0,21-0,83; p=0,013].

Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между углеводными нарушениями и полиморфизмами генов *ACE* и *ADRA2B*. Аллель I гена *ACE* и аллель D гена *ADRA2B* ассоциировались с относительным риском развития нарушений углеводного обмена. Отношение шансов выявить повышенный уровень глюкозы среди респондентов с гомозиготным генотипом I/I был выше в 3 раза по сравнению с обследованными с генотипами I/D и D/D [ОШ 2,64; 95%ДИ 1,27-5,51; p=0,009]. Риск развития данного метаболического нарушения оказался выше в 4 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 4,13; 95%ДИ 1,45-11,79; p=0,005].

Обсуждение

В результате проведенного обследования населения Горной Шории установлены следующие ассоциации полиморфизма гена *ACE* с метаболическими нарушениями: в когорте шорцев генотип D/D взаимосвязан с ГХС, гипербетахолестеринемией и ожирением, в когорте некоренного населения генотип D/D – с гипоальфахолестеринемией, а генотип I/I – с нарушениями углеводного обмена. Ранее многочисленными исследованиями были выявлены ассоциативные связи с нарушениями углеводного, липидного и жирового обменов именно в отношении генотипа D/D данного гена. Обследование населения Японии показало, что распространенность дислипидемии, ожирения и сахарного диабета была выше среди лиц с мутантным генотипом [34]. Положительная ассоциативная связь между ожирением, нарушением углеводного обмена и полиморфизмом гена *ACE* была установлена при обследовании населения Индии [35]. Сходные результаты были получены в работе V. Shunmugam и соавт. (2016 г.) при обследовании коренного населения Малайзии: риск развития абдоминального ожирения оказался выше у носителей генотипа D/D, генотип I/I рассматривался как протективный [36]. У африканцев риск развития избыточной массы тела и ожирения также был связан с D аллелем [37]. Однако существуют немногочисленные исследования, демонстрирующие в качестве маркера метаболических нарушений генотип I/I. Так, при обследовании мексиканских женщин лица с данным генотипом в 3 раза чаще имели высокие уровни ХС ЛПНП и в 2 раза чаще – пониженные уровни ХС ЛПВП [38]. В работе M. Pacholczyk и соавт. (2013) аллель I также был установлен как предиктор ожирения и сахарного диабета 2 типа в польской популяции [39]. Ряд эпидемиологических исследований вообще не выявил ассоциации полиморфизма гена *ACE* ни с ожирением, ни с нарушениями углеводного и липидного обменов [40, 41].

Также неоднозначны результаты изучения полиморфизма гена *ADRA2B*. При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип D/D гена *ADRA2B* являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ГТГ и ожирению в когорте шорцев; к ГХС, гипербетахолестеринемии, гипертриглицеридемии и нарушениям углеводного обмена – в когорте некоренного населения. В работе O. Ukkola и соавт. (2000) [42] была установлена ассоциация полиморфизма гена *ADRA2B* с уровнем ОХС и ХС ЛПНП плазмы крови. N. Papanas и соавт. (2007) определили, что носительство аллеля D гена *ADRA2B* может быть важным генетическим предиктором развития тяжелых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [43]. Обследование китайской популяции выявило у гомозигот по делеции ассоциации с ожирением, включая абдоминальное [44]. Вместе с тем в работе G.P. Sykiotis и соавт. (2003) связи между I/D полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений установлено не было [45].

По данным литературы у носителей генотипа T/T гена *MTHFR* было отмечено повышение шанса развития различных нарушений липидного обмена [46, 47], высокого уровня глюкозы плазмы, большей массы тела и ОТ [48, 49]. В нашем исследовании установлены ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* только в группе некоренного населения: мутантный генотип взаимосвязан с гипоальфахолестеринемией, а гомозиготный генотип C/C – с абдоминальным ожирением. Подобные результаты получены O. Kucukhuseyin и соавт. (2013): именно аллель C рассматривался в качестве маркера избыточной массы тела [50].

Работы по изучению ассоциаций полиморфизма гена *e-NOS3* с нарушениями углеводного, жирового и липидного обменов также противоречивы. В исследовании DC. Souza-Costa и соавт. (2011) генотип 4a/4a ассоциировался с ожирением у детей и подростков [51]. В китайской популяции была установлена зависимость полиморфизма указанного гена с нарушениями углеводного обмена [52]. В Работе Z. Jia и соавт. (2013) аллель 4a оказался предиктором сахарного диабета 2 типа [53]. В Саудовской Аравии полиморфизм гена *e-NOS3* также ассоциировался с различными метаболическими нарушениями [54]. Кроме этого, имеются исследования, демонстрирующие отсутствие подобной связи [55, 56]. В популяции шорцев установлена взаимосвязь минорного генотипа с распределением жировой ткани по абдоминальному типу.

Заключение

Методически доказать причинно-следственную связь генов-кандидатов АГ и модифицированных факторов риска, ассоциированных с данным заболеванием, весьма сложно. В настоящем исследовании, как и в ряде зарубежных, были продемонстрированы ассоциации генов *ACE, ADRA2B, MTHFR* и *e-NOS3* с нарушениями липидного, жирового и углеводного обменов. Определение полиморфизмов генов-кандидатов АГ и выявление ассоциаций с модифицированными факторами риска расширяет представление о генетической составляющей сердечно-сосудистых заболеваний и создает предпосылки для разработки более совершенной и эффективной программы профилактики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Shalnova S.A., Conradi A.O., Karpov Y.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. 2012;5(97):6-11. (In Russ.) (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал. 2012;5(97):6-11]
2. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health. 2011;32:5-22.
3. Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A., et al. The study of the vital status and non-fatal cardiovascular events in the prospective cohort study stage, "Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in different regions of the Russian Federation. Profilakticheskaya Medicina. 2014;6:26-31. (In Russ.) [Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А., и соавт. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)». Профилактическая Медицина. 2014;6:26-31]
4. Nayak P., Panda S., Thatoi P.K., et al. Evaluation of lipid profile and apolipoproteins in essential hypertensive patients. J Clin Diagn Res. 2016;10(10):BC01-BC04.
5. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study.Am J Hypertens. 2000;13(1 Pt 2):3S-10S.
6. Evans A., Salomaa V., Kulathinal S., et al. MORGAM Project. MORGAM (an international pooling of cardiovascular cohorts). Int J Epidemiol. 2005;34(1):21-7.
7. Halperin R.O., Sesso H.D., Ma J., et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. Hypertension. 2006;47(1):45-50.
8. Davy K.P., Hall J.E. Obesity and hypertension: two epidemics or one? Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004;286:R803-R813.
9. Zhernakova Y.V., Sharipov G.H., Chazova I.E. Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach. Sistemnye Gipertenzii. 2015;1(12):52-7. (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. Системные Гипертензии. 2015;1(12):52-7].
10. Babin AG, Chechetkina EA, Koltunuv IE. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010;7(9):71-8. Russian (Бабин А.Г., Чечеткина Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактор риска метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;7(9):71-8)
11. Kupchinskaya E.G., Voloshina O.A., Lizogub I.V. Hypertension in patients with obesity. Zdorov'e Ukrainy. Meditsinskaya Gazeta. 2010;3:36-38. in Russian (Купчинская Е.Г., Волошина О.А., Лизогуб И.В. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением. Здоровье Украины. Медицинская Газета. 2010;3:36-8].
12. Scbillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;19:1817-22.
13. Cornier M.A., Després J.P., Davis N., et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;124(18):1996-2019.
14. Fernández-Rhodes L., Hodonsky C.J., Graff M., et al. Comparison of 2 models for gene-environment interactions: an example of simulated gene-medication interactions on systolic blood pressure in family-based data. BMC Proc. 2016;10(Suppl 7):371-7.
15. Gorbunova V.N. Genetics and epigenetics syntropic diseases. Ekologicheskaya Genetika. 2010;4(8):39-43. (In Russ.) [Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. Экологическая Генетика. 2010;4(8):39-43].
16. Singh M., Singh A.K., Singh S., et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism increases the susceptibility to hypertension and additive diseases: a study on North Indian patients. Clin Exp Hypertens. 2016;38(3):305-11.
17. You F.J., Shen D.M. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease: an updated meta-analysis. Genet Mol Res. 2016;15(1):15017194.
18. Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. BMJ Open. 2016;6(2):e010282.
19. Pan Y.H., Wang M., Huang Y.M., et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Dis Markers. 2016;2016:7420540.
20. Kirstein S.L., Insel P.A. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. Pharmacol Rev. 2004;56:31-52.
21. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring). 2006;14(4):529-644.
22. Iwamoto Y., Ohishi M., Yuan M., et al. β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients. Hypertens Res 2011;34(5):573-77.
23. Snapir A., Heinonen P., Tuomainen T.P., et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. J Am Coll Cardiol. 2001;37(6):1516-22.
24. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. Int J BiolSci. 2008;4(6):362-67.
25. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U., et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2429-33.
26. Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Mouliom R.N., et al. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. Genet Mol Res. 2016;15(1):28.
27. Nassereddine S., Kassogue Y., Korchi F., et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. BMC Res Notes. 2015;8(1):775.
28. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., et al. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidativestress in type 1 diabetes mellitus. Br J Diabetes Vasc Dis. 2003;3(5):334-40.
29. Napoli C., Paolisso G., Casamassimi A. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. J. Am. Coll. Cardiol. 2013;62(9):89-95.
30. Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O.Jr., et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. Nitric Oxide. 2015;44:47-51.
31. Snapir A., Scheinin M., Groop L.C., et al. The insertion/deletion variation in the α2B-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.
32. Lima J.J., Feng H., Duckworth L., et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism. 2007;56(6):757-65.
33. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683-88.
34. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. J Atheroscler Thromb. 2015;22(4):390-403.
35. Mittal G., Gupta V., Haque S.F., Khan A.S. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. Chin Med J (Engl). 2011;124(1):45-48.
36. Shunmugam V., Say Y.H. Evaluation of Association of ADRA2A rs553668 and ACE I/D Gene Polymorphisms with Obesity Traits in the Setapak Population, Malaysia. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(2):e22452.
37. Mao S., Huang S. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(3):687-94.
38. Vallejo M., Martínez-Palomino G., Ines-Real S., et al. 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):237-242.
39. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J., et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. DNA Cell Biol. 2013;32(8):435-442.
40. Alharbi K.K., Kashour T.S., Al-Hussaini W., et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and familial hypercholesterolemia in the Saudi population. Lipids Health Dis 2013;12:177.

41. Das M., Pal S., Ghosh A. Synergistic effects of ACE (I/D) and Apo E (Hha I) gene polymorphisms on obesity, fat mass, and blood glucose level among the adult Asian Indians:A population-based study from Calcutta, India. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):101-4.
42. Ukkola O., Rankinen T., Weisnagel S.J. et al. Interactions among the alpha2, beta2, and beta3 adrenergic receptor genes and obesity related phenotypes in the Quebec family study. Metabolism. 2000;49:1063-70.
43. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou D., et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115(5):327-30.44. Zhang H., Li X, Huang J., et al. Thijs L. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. J Hypertens. 2005;23(12):2201-7.
45. Sykiotis G.P., Polyzogopoulou E., Georgopoulos N.A., et al. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. Clin Auton Res. 2003;13(3):203-7.
46. Wang Y., Xu X., Huo Y., et al. Predicting hyperhomocysteinemia by Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism in Chinese patients with hypertension. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(7):661-6.
47. Huang L., Song X.M., Zhu W.L., et al. Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. Biomed Environ Sci. 2008;21(6):514-20.
48. Yang B., Fan S., Zhi X., et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. Int J Mol Sci. 2014;15(12):21687-702.
49. Fan S., Yang B., Zhi X., et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(6):E601.
50. Kucukhuseyin O., Kurnaz O., Akadam-Teker A.B., et al. The association of MTHFR C677T gene variants and lipid profiles or body mass index in patients with diabetic and nondiabetic coronary heart disease. J Clin Lab Anal. 2013;27(6):427-34.
51. Souza-Costa D.C., Belo V.A., Silva P.S., et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. Int J Obes (London). 2011;35(3):387-392.
52. Li J.Y., Tao F., Wu X.X., et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genes contribute to the development of type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population. Genet Mol Res. 2015;14(4):12993-13002.
53. Jia Z., Zhang X., Kang S., et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Endocr J. 2013;60(7):893-901.
54. Alkharfy K.M., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., et al. Variants of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with components of metabolic syndrome in an Arab population. Endocr J. 2012;59(3):253-63.
55. Hoffmann I.S., Tavares-Mordwinkin R., Castejon A.M., et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. J Hum Hypertens. 2005;19(3):233-40.
56. Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C., et al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. Mol Cell Biochem. 2013;372(1-2):155-60.

About the Authors:

Tatyana A. Mulerova *- MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education*

Galina V. Artamonova *- MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research Work, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*

Michael I. Voevoda *- MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Therapy and Preventive Medicine*

Olga V. Gruzdeva *- MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis Research, Department of Cardiovascular Diseases Diagnostic, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*

Michael Y. Ogarkov *- MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education*

Olga L. Barbarash *- MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases*

Сведения об авторах:

Мулерова Татьяна Александровна *– к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент кафедры кардиологии НГИУВ-филиал РМАНПО*

Артамонова Галина Владимировна *– д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний*

Воевода Михаил Иванович *– д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины*

Груздева Ольга Викторовна *– д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний*

Огарков Михаил Юрьевич *– д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. кафедрой кардиологии НГИУВ-филиал РМАНПО*

Барбараш Ольга Леонидовна *– д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний*