



*На правах рукописи*

**БАБУНОВА НАДЕЖДА БОРИСОВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ГЕНОВ  
*AGT, AGT1R* И *MTHFR*  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

03.00.03 - молекулярная биология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва-2004

**ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ  
БЕСПЛАТНЫЙ  
ЭКЗЕМПЛЯР**

Работа выполнена в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов (ФГУП «ГосНИИгенетика»).

Научный руководитель:

доктор биологических наук,  
профессор Валерий Вячеславович  
Носиков.

Научный консультант.

кандидат биологических наук,  
Кирилл Викторович Савостьянов.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,  
профессор Алий Юрьевич Асанов.

доктор биологических наук  
Марина Вячеславовна Немцова.

Ведущая организация:


Институт Молекулярной биологии  
им. В. А. Энгельгардта РАН.

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004г. в \_\_\_\_\_ часов  
на заседании Диссертационного совета Д.217.013.01 при Государственном научно-  
исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов  
по адресу: 117545, Москва, 1-й Дорожный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУП «ГосНИИгенетика».

Реферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004 г.

Ученый секретарь

Диссертационного с о в е т  . И . Щербакова  
кандидат биологических наук

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Исследование молекулярно-генетических основ многофакторных заболеваний относится к одной из наиболее серьезных задач современной генетики. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе гипертония и ишемическая болезнь сердца, по-прежнему остаются основной проблемой в медицине развитых стран мира в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью.

Для подобных многофакторных заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, являющегося результатом взаимодействия генетических факторов с факторами внешней среды. Однако, для каждого конкретного заболевания можно выделить группу, так называемых, генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии.

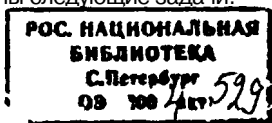
Одним из наиболее перспективных направлений современной молекулярной генетики заболеваний является поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и выявление их ассоциации с наследственными заболеваниями.

При исследовании ассоциации сравнивают распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера, расположенного внутри или рядом с геном-кандидатом, в группах больных и здоровых доноров. Наличие достоверных различий в распределении данных частот свидетельствует об ассоциации полиморфного маркера с заболеванием.

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента.

**Цель и задачи работы.** Целью данной работы явилось изучение ассоциации полиморфных маркеров нескольких генов-кандидатов: ангиотензиногена (*AGT*), рецептора ангиотензина II типа 1 (*AGT1R*) и метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) с развитием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и гипертонии при сахарном диабете типа 2 (СД 2).

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи.



1. Изучение ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и гипертонией при сахарном диабете типа 2.

2. Изучение ассоциации полиморфных маркеров *A1166C* и *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и гипертонией при сахарном диабете типа 2.

3. Изучение ассоциации полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда.

**Научная новизна работы.** В данной работе впервые исследована ассоциация полиморфного маркера *M235T* гена ангиотензиногена, а также полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и гипертонией при сахарном диабете типа 2 среди русских пациентов г.Москвы. Для полиморфного маркера *T174M* гена ангиотензиногена в данной популяции впервые изучена ассоциация с развитием ишемической болезни сердца и гипертонии при сахарном диабете типа 2: Для полиморфного маркера *A1166C* гена рецептора ангиотензина II типа 1 у русских г. Москвы впервые исследована ассоциация с развитием гипертонии при сахарном диабете типа 2. Впервые в мире осуществлен анализ ассоциации полиморфного маркера *A(-153)G* гена ангиотензина II типа 1 с развитием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и гипертонии при сахарном диабете типа 2.

Показана ассоциация полиморфного маркера *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 и полиморфного маркера *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы с развитием ишемической болезни сердца. С развитием инфаркта миокарда ассоциирован только маркер *A1298C* гена *AGT*. Установлено, что с гипертонией при сахарном диабете типа 2 ассоциированы оба полиморфных маркера *A1166C* и *A(-153)G* гена *AGT1R*.

Все вышеизложенные результаты получены впервые.

**Практическая ценность работы.** Полученные результаты позволяют оценить вклад генетических факторов риска в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и диабетических ангиопатий для русских г. Москвы и могут быть использованы для прогнозирования течения и профилактики осложнений данных заболеваний.

**Апробация работы.** Диссертационная работа была представлена на заседании Секций' молекулярной биологии Ученого Совета ФГУП «ГосНИИгенетика» 26

марта 2004 г. Результаты настоящей работы докладывались на ежегодных конференциях Государственной подпрограммы «Геном человека» (2000 г.), на IV Всероссийском конгрессе эндокринологов (Россия, Санкт-Петербург, 2001 г.), на конгрессах международной организации по изучению генома человека - HGM (Великобритания, Эдинбург, 2001г.; Шанхай, КНР, 2002 г.), на Втором Российском Диабетологическом Конгрессе (Россия, Москва, 2002 г.), на 38-ом Конгрессе Европейской ассоциации диабетологов (Венгрия, Будапешт, 2002 г.), на ВНК «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии» (Россия, Москва, 2001 г.), на Российских национальных конгрессах кардиологов (Россия, Москва, 2001 г., 2003 г.), а также на конгрессе кардиологов стран СНГ (Россия, Санкт-Петербург, 2003 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, включая 2 статьи, а также тезисы докладов и сообщений на международных конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов, результаты и их обсуждение, выводы и список литературы. Материалы диссертации изложены на 130 страницах машинописного текста и содержат 28 таблиц и 2 рисунка.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Изучение ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца (ИБС).**

Изучение ассоциации полиморфных маркеров нескольких генов-кандидатов с ИБС проводили, используя две группы, общая характеристика которых приведена в таблице 1. В группу пациентов с ИБС вошло 223 человека без сахарного диабета в анамнезе (возраст  $64,3 \pm 0,7$  лет, мужчины/женщины 132/91). Диагноз ставили на основании клинических и биохимических исследований и данных коронароангиографии (у части больных). Группу контроля составили 115 человек старше 40 лет без ИБС и сахарного диабета.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных групп больных с наличием (ИБС+) и отсутствием (ИБС-) ишемической болезни сердца.

Показатель	Контроль n = 115	ИБС n = 223
	Среднее значение $\pm$ S.D.	
Пол (м/ж)	47/68	132/91
Возраст, лет	56,6 $\pm$ 5,5	64,3 $\pm$ 0,7
Индекс массы тела (ИМТ)	30,8 $\pm$ 3,1	27,0 $\pm$ 0,3
Уровень общего холестерина, мм	5,3 $\pm$ 1,0	6,1 $\pm$ 1,0
Крупноочаговый инфаркт в анамнезе	-	93
Систолическое давление, мм. рт. ст.	200,1 $\pm$ 3,2	195,0 $\pm$ 2,2
Диастолическое давление, мм. рт. ст.	114,5 $\pm$ 1,9	06,8 $\pm$ 1,2

\* S.D. - стандартное отклонение

Геномную ДНК больных ишемической болезнью сердца исследовали по шести полиморфным маркерам. Это однонуклеотидные полиморфные маркеры в генах *AGT(T174M, M235T)*, *AGT1R(A1166T, A(-153)G)* и *MTHFR(C677T, A1298C)*.

### 1.1. Ассоциация полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена (*AGT*) с ИБС.

За регуляцию тонуса кровеносных сосудов отвечает ренин-ангиотензиновая система (РАС). Важным компонентом РАС является ангиотензиноген, при последовательном действии на который двух карбоксипептидаз: ренина и фермента, превращающего ангиотензин I, образуется ангиотензин II. Ангиотензин II обладает сосудосуживающим действием, стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда. Таким образом, вовлеченность гена ангиотензиногена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний очень вероятна.

Ген ангиотензиногена расположен на хромосоме 1q42-q43. Содержит два основных полиморфных участка, расположенные во втором экзоне. Это однонуклеотидные полиморфизмы, которым соответствуют аминокислотные полиморфизмы (треонин или метионин) в положениях 235 (*M235T*) и 174 (*T174M*) полипептидной цепи.

В результате амплификации участка ДНК гена *AGT*, содержащего оба полиморфных участка *T174M* и *M235T*, образуется фрагмент длиной 313 п.н.

**Таблица 2.**  
**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера T174M гена ангиотензиногена у здоровых доноров и в группе больных ИБС.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости
	Контроль n = 102	ИБС n = 223	
Аллель T	0,887	0,836	НЗ
Аллель M	0,113	0,164	
Генотип TT	0,784	0,709	НЗ
Генотип TM	0,206	0,256	НЗ
Генотип MM	0,010	0,036	НЗ

морфный маркер T174M гена ангиотензиногена не ассоциирован с ишемической болезнью сердца у русских г. Москвы.

Наши результаты не согласуются с данными, полученными при исследовании русского населения Томской области, где обнаружена ассоциация между полиморфным маркером T174M коронарным атеросклерозом (Спиридонова и соавт., 2001).

В случае маркера M235T, фрагмент ДНК, содержащий аллель M235, расщепляется рестриктазой *StahI*, образуя продукты размером 276 и 37 п.н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель T235, остается нерасщепленным.

**Таблица 3.**  
**Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера M235T гена ангиотензиногена у здоровых доноров и в группе больных ИБС.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости
	Контроль n = 100	ИБС n = 223	
Аллель T	0,535	0,565	НЗ
Аллель M	0,465	0,435	
Генотип TT	0,280	0,341	НЗ
Генотип TM	0,510	0,448	НЗ
Генотип MM	0,210	0,211	НЗ

Фрагмент ДНК, содержащий аллель M174 расщепляется рестриктазой NcoI, образуя фрагменты размером 211 и 102 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель T174, остается нерасщепленным.

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера T174M в группе больных ИБС по сравнению с контролем статистически достоверных различий получено не было (табл. 2). Таким образом, поли-

морфное распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера M235T гена AGT в группах больных с наличием и отсутствием ИБС статистически достоверных различий между группами обнаружено не было (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что в исследованной популяции русских ассоциация между полиморфным маркером M235T гена AGT ИБС отсутствует.

Результаты исследований возможной ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена *AGT*с ИБС в различных популяциях противоречивы. Так, у датчан (Sethi et al, 2001) и китайцев (Ko et al, 1897) такой ассоциации не обнаружено, в то время как во французской популяции показана связь аллеля Г полиморфного маркера *T174M* со степенью поражения коронарных артерий (Jeunemaitre et al, 1997). В японской популяции подобная ассоциация была установлена для генотипа 7Тв положении *174* (Cong et al, 1998). У североамериканских европейцев (Ludwig et al, 1997), новозеландцев (Katsuya et al, 1995), итальянцев (Olivieri et al, 2001) и жителей Канарских островов (Rodriguez-Perez et al, 2001; Hernandez Ortega et al, 2002) в качестве фактора риска выступает аллель *T235*. Результаты исследований в немецкой популяции также противоречивы (Gardemann et al, 1999; Winkelmann et al, 1999; Wenzel et al, 1997; Reinhardt et al, 2000).

Подобные расхождения в результатах исследований, прежде всего, могут быть связаны с различными подходами к формированию выборок больных и здоровых индивидов. Выборки, используемые разными авторами, могут отличаться по возрастному и половому составу, по этническим признакам, по факторам риска ИБС, что, несомненно, отражается на полученных данных. Кроме того, частоты аллелей и генотипов данного полиморфного маркера значительно различаются в разных популяциях, что дает возможность говорить также о различном вкладе гена ангиотензиногена в генетическую предрасположенность к ИБС в зависимости от исследуемой популяции.

## **1.2. Ассоциация полиморфных маркеров *A1166C* и *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 (*AGT1R*) с ИБС.**

Ген сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1 находится на хромосоме 3q21-q25. Продукт экспрессии гена *AGT1R* - рецептор ангиотензина II типа 1. Через посредство данного рецептора ангиотензин II реализует свои биологические функции в отношении сосудов.

Предполагается, что различные аллельные варианты рецептора могут приводить к различиям в эффективности связывания ангиотензина II и как следствие этого к определенным различиям в функционировании стенок сосудов.

Полиморфный маркер *A1166C* гена *AGT1R* расположен в 3'-нетранслируемой области и представляет собой одонуклеотидный полиморфизм А/С в положении



1166. Аллели данного полиморфного маркера выявляют после расщепления амплифицированного фрагмента длиной 352 п. н., содержащего полиморфный участок, рестриктазой *BstDB*. Фрагмент ДНК, содержащий аллель *A1166*, остается нерасщепленным, в то время как фрагмент, содержащий аллель *C1166*, расщепляется, образуя продукты размером 114 и 238 п. н.

**Таблица 4.**

**Распределение частот встречаемости, аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1166C* гена рецептора ангиотензина II типа 1 в группе пациентов больных ИБС в сравнении с контрольной группой.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости
	Контроль n = 108	ИБС n = 203	
Аллель А	0,713	0,690	НЗ
Аллель С	0,287	0,310	
Генотип АА	0,518	0,488	НЗ
Генотип АС	0,389	0,404	НЗ
Генотип СС	0,093	0,108	НЗ

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1166C* в обеих исследованных группах не было выявлено статистически достоверных различий (табл. 4). Таким образом, полиморфный маркер *A1166C* гена рецептора ангиотензина II типа 1 не ассоциирован с ишемической болезнью сердца у русских пациентов г. Москвы.

Результаты исследований среди других популяций противоречивы: одни исследователи ука-

зывают на связь полиморфизма *A1166C* с ИБС, тогда как другие такой связи не обнаруживают. Положительная ассоциация полиморфного маркера *A1166C* гена *AGT1R* с развитием ИБС демонстрируется в польской (Buraczynska et al, 2003), китайской (Xiang et al, 1998) и японской (Nakauchi et al, 1996) популяциях. В популяции Нидерландов (van Geel et al, 2001), Великобритании (Rice et al, 1999), Италии (Fatini et al, 2000) и Испании (Alvarez et al, 1998) положительная ассоциация генотипа *CC* маркера *A1166C* с развитием ишемических случаев была показана в присутствии генотипа *DD* гена *ACE*. В то же время у жителей Канарских Островов (Hernandez Perera et al, 2002) и у французов (Jeunemaitre et al, 1997) не обнаружено ассоциации данного полиморфного маркера гена *AGT1R* с развитием ишемической болезни сердца. Также не обнаружено ассоциации полиморфизма *A1166C* с ИБС у мужчин в европейской популяции Германии (Gardemann et al, 1998).

Как и в случае полиморфных маркеров гена *AGT*, для полиморфного маркера *A1166C* гена *AGT1R* подобные расхождения в результатах исследований, прежде

всего, могут быть связаны с различными подходами к формированию выборок больных и здоровых индивидов.

По мнению Пуаре и соавт. (1998), полиморфизм *A1166C* гена *AGT1R* находится в нетранскрибируемой области гена и поэтому не может влиять ни на пространственную структуру молекулы мРНК, ни на ее полиаденилирование; скорее он находится в неравновесии по сцеплению с еще неустановленными функциональными вариантами, которые могут оказывать влияние на регуляцию экспрессии гена. В связи с этим среди других полиморфизмов гена *AGT1R* заслуживает внимания недавно выявленный однонуклеотидный полиморфизм *A(-153)G*, расположенный в промоторной области гена.

При амплификации полиморфного участка ДНК гена *AGT1R*, содержащего полиморфизм *A(-153)G*, образуется фрагмент длиной 350 п.н. Фрагмент ДНК, содержащий аллель *A(-153)*, расщепляется рестриктазой *SspI*, образуя фрагменты размером 327 и 23 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *G(-153)*, остается нерасщепленным.

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A(-153)G* в исследованных группах были обнаружены весьма существенные отличия (табл.5).

**Таблица 5.**

**Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 в группе пациентов больных ИБС в сравнении с контрольной группой.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости	OR (95% CI)
	Контроль n = 80	ИБС n = 183		
Аллель A	0,869	0,582	$2,80 \times 10^{-11}$	0,20 (0,12-0,32)
Аллель G	0,131	0,418		4,75 (2,87-7,87)
Генотип AA	0,775	0,290	$2,09 \times 10^{-13}$	0,12 (0,06-0,22)
Генотип AG	0,188	0,585	$1,67 \times 10^{-9}$	6,10 (3,24-11,50)
Генотип GG	0,037	0,125	0,026	3,69 (1,07-12,67)

В группе больных ИБС по сравнению с контролем статистически значимые различия были обнаружены для обоих аллелей, при этом наибольшим значением относительного риска (*OR* - 4,75) характеризовался аллель G, а наименьшим - ал-

лель *A* ( $OR = 0,20$ ). Статистически достоверные различия показаны и в распределении генотипов (табл.5). Таким образом, маркер *A(-153)G* показал выраженную ассоциацию с ИБС в русской популяции г. Москвы. При этом для изученного заболевания генетическим маркером повышенного риска может служить аллель *G* ( $OR = 4,75$ ) и генотип *GG* ( $OR = 3,69$ ), тогда как аллель *A* ( $OR = 0,20$ ), и, особенно, генотип *AA* ( $OR = 0,12$ ), напротив, являются маркерами пониженного риска (табл. 5).

Данное исследование проведено нами впервые в мире, поэтому отсутствуют данные об ассоциации полиморфного маркера *A(-153)G* гена *AGT1R* с ИБС в других популяциях.

### **1.3. Ассоциация полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) с ИБС.**

Экспериментально показано, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови приводит к ишемии сердца. Это связано с разрушающим воздействием гомоцистеина на эндотелий сосудов и его влиянием на образование внутрисосудистых тромбов.

Нормальный (сравнительно низкий) уровень гомоцистеина в крови поддерживается за счет его превращения в метионин при высокой концентрации активной формы фолиевой кислоты (5 - метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5, 10 - метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*). Снижение активности этого фермента (особенно на фоне снижения фолатного статуса) - может быть одной из важных причин накопления гомоцистеина в организме.

Ген *MTHFR* расположен на коротком плече первой хромосомы (1q36.3). Существует несколько аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность *MTHFR*, но большинство из этих вариантов очень редки. В настоящее время практическое значение имеют только два полиморфизма: *C677T* и *A1298C*.

Полиморфный маркер *C677T* гена *MTHFR* расположен в экзоне 4 и представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (*C/T*) в положении 677, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков (аланин или валин) в положении 222 аминокислотной последовательности.

В результате амплификации участка ДНК гена *MTHFR*, содержащего полиморфизм *C677T*, образуется фрагмент длиной 198 п.н. Фрагмент ДНК, содержащий

аллель *T677*, расщепляется рестриктазой *Hinfl*, образуя фрагменты размером 175 и 23 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *C677*, остается нерасщепленным.

**Таблица 6.**

**Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C677T* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в группе больных ИБС в сравнении с контролем.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости
	Контроль n = 115	ИБС n = 218	
Аллель <i>C</i>	0,704	0,736	НЗ
Аллель <i>T</i>	0,296	0,264	
Генотип <i>CC</i>	0,513	0,528	НЗ
Генотип <i>CT</i>	0,383	0,417	НЗ
Генотип <i>TT</i>	0,104	0,055	НЗ

В результате сравнительного анализа частот аллелей и генотипов полиморфного маркера

*C677T* была выявлена тенденция к накоплению генотипа *TT* в группе контроля по сравнению с группой больных ИБС (0,104 и 0,055, соответственно). Однако статистически достоверных различий в распределении данного генотипа между исследуемыми группами выявлено не было (табл.6).

В настоящий момент не совсем ясно, ассоциирован ли полиморфный маркер *C677T* гена *MTHFR* с развитием ИБС.

Во всяком случае, в популяции Москвы предохраняющий эффект генотипа *TT* выражен сильнее, чем предполагаемая роль генотипа *CC*, но при этом связь с патологией у полиморфного маркера *C677T* гена *MTHFR* отсутствует.

Наши данные подтверждают результаты, полученные при исследовании населения Западной Сибири, где показано, что полиморфный маркер *C677T* гена *MTHFR* не ассоциируется с коронарным атеросклерозом (Spiridonova et al, 2000).

Полиморфный маркер *A1298C* гена *MTHFR* расположен в экзоне 7 и представляет собой одноклеотидный полиморфизм *A/C* в положении 1298, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков (глутаминовая кислота или апанин) в положении 429 аминокислотной последовательности. Обнаружено, что у носителей генотипа *CC1298* активность фермента составляет около 50% по сравнению с носителями генотипа *AA1298*.

При амплификации участка ДНК гена *MTHFR*, содержащего полиморфизм *A1298C*, образуется фрагмент длиной 143 п.н. Фрагмент ДНК, содержащий аллель *C1298* расщепляется рестриктазой *Fsp4H*, образуя фрагменты размером 115 и 28 п.н., а фрагмент ДНК, содержащий аллель *A1298* остается нерасщепленным.

В результате сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1298C* в общей группе больных ИБС и в контроле выявили значительное ( $p = 0,021$ ) накопление аллеля *C* и особенно генотипа *CC* ( $p = 0,0347$ ) при одновременном снижении аллеля *A* и генотипа *AA* ( $p=0,049$ ) у пациентов с ИБС по сравнению с контролем (табл. 7).

**Таблица 7.**

**Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в группе больных ИБС и в контрольной группе.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости	OR (95% CI)
	Контроль n = 115	ИБС n = 216		
Аллель <i>A</i>	0,630	0,537	0,021	0,41 (0,18-0,93)
Аллель <i>C</i>	0,370	0,463		1,68 (1,02-2,78)
Генотип <i>AA</i>	0,330	0,227	0,049	0,59 (0,36-0,98)
Генотип <i>AC</i>	0,600	0,620	НЗ	
Генотип <i>CC</i>	0,070	0,153	0,0347	2,41 (1,07-5,41)

В группе больных ИБС по сравнению с контролем статистически достоверные различия были обнаружены для обоих аллелей, при этом наибольшим значением относительного риска (*OR* - 1,68) характеризовался аллель *C*, а наименьшим - аллель *A* (*OR* = 0,41). Статистически достоверные различия показаны и для генотипов *AA* и *CC* (табл.7). Именно носители аллеля *C* и генотипа *CC* имеют повышенный риск развития ИБС, тогда как носители аллеля *A* и генотипа *AA* имеют пониженный риск развития ИБС

Наши данные свидетельствуют о вовлеченности полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* в развитие ишемической болезни сердца у русских г. Москвы и соответствуют результатам работы Чанго и соавт. (2000). Эффект данного полиморфизма на риск развития ИБС объясняется тем, что у пациентов, носителей генотипа *CC* значительно снижена специфическая активность *MTHFR* и повышен уровень общего гомоцистеина в плазме.

Результаты исследований возможной ассоциации полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* с ИБС противоречивы. Так, у австралийцев (Van

Вокхmeer et al, 1997), испанцев (Gonzalez-Perez et al, 2002), индусов (Mukherjee et al, 2002), швейцарцев (Todesco et al, 1999) и корейцев (Kim et al, 2001) не обнаружено ассоциации полиморфизма *C677T*с ИБС, в то время как у голландцев (Klerk et al, 2002), поляков (Szczeklik et al, 2001), японцев (Ou et al, 1998), евреев (Mager et al, 2002) и чехов (Benes et al, 2001) показана связь аллеля Г и/или генотипа *TT*с высоким риском развития ИБС. В польской популяции риск раннего развития ИБС существенно выше у носителей генотипов *AC* и *CC* полиморфного маркера *A1298C* (Szczeklik et al, 2001). Результаты исследований среди китайцев (Xu et al, 1999; Zheng et al, 2000; Dai et al, 2001; Wang et al, 2001; Hsu et al, 2001; Zhang et al, 2001), итальянцев (Girelli et al, 1998; Friso et al, 2002; Abbate et al, 1998), европейского населения США (Dunn et al, 1998; Hanson et al, 2001; Wu et al, 2001; Payne et al, 2001; Anderson et al, 1997), англичан (Spence et al, 2002; Wierzbicki et al, 2000; Malik et al, 1998) и немцев (Rassoul et al, 2000; Rothenbacher et al, 2002) также противоречивы.

Вероятно, что в данной исследованной популяции именно полиморфизм *A1298C*, а не *C677T*в гене *MTHFR* приводит к образованию фермента со сниженной активностью. В результате, 5-метилтетрагидрофолата (активная форма фолиевой кислоты) может не хватать для эффективного перевода гомоцистеина в метионин, и гомоцистеин начинает накапливаться в организме.

Ишемическая болезнь сердца представляет собой сложное многофакторное заболевание с многочисленными звеньями патогенеза. Поэтому ассоциации с заболеванием можно, прежде всего, ожидать от генов, продукты которых могут непосредственно влиять на состояние сосудистой стенки. Это, в первую очередь, гены, продукты которых вовлечены в регуляцию сосудистого тонуса. Подтверждением этого служит полученная нами ассоциация полиморфного маркера *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 с развитием ИБС.

Ранее считалось, что основное повреждающее действие на эндотелий оказывают продукты окисления липидов, в частности, холестерин. Однако в последнее время, авторы многочисленных исследований склоняются к тому, что первичное повреждение стенок сосудов происходит под действием гомоцистеина, вызывающего образование «царапин» на их внутренней выстилке. С этой точки зрения наиболее вероятными кандидатами на ассоциацию с развитием ИБС являются гены, продукты которых участвуют в превращении гомоцистеина. Ассоциация полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* с развитием ишемической болезни сердца подтверждает данную гипотезу.

## 2. Изучение ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с развитием инфаркта миокарда (ИМ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Изучение ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с ИМ проводили, используя две группы, общая характеристика которых приведена в таблице 8. В группу пациентов, перенесших инфаркт миокарда, вошло 93 человека (возраст  $64,1 \pm 1,1$  лет, мужчины/женщины 58/35). Данная группа была выделена из ранее описанной группы больных ИБС ( $n=223$ ). В качестве контроля использовали группу больных ИБС этой же группы без ИМ в анамнезе ( $n=124$ ).

Таблица 8.

Общая характеристика обследованных групп больных ИБС с наличием (ИМ+) и отсутствием (ИМ-) инфаркта миокарда.

Показатель	ИМ-	ИМ+
	$n = 124$	$n = 93$
	Среднее значение $\pm$ S.D.	
Пол (м/ж)	71/53	58/35
Возраст, лет	$64,1 \pm 1,0$	$64,1 \pm 1,1$
Индекс массы тела (ИМТ)	$26,8 \pm 0,4$	$26,9 \pm 0,4$
Уровень общего холестерина, мМ	$6,1 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1$
Систолическое давление, мм. рт.	$197,4 \pm 2,7$	$191,8 \pm 3,6$
Диастолическое давление, мм. рт.	$106,8 \pm 1,5$	$107,1 \pm 2,0$

Геномную ДНК больных ИМ исследовали по шести полиморфным маркерам генов *AGT(T174M, M235T)*, *AGT1R (A1166T, A(-153)G)* и *MTHFR (C677T, A1298C)*.

### 2.1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена *AGT\** полиморфных маркеров *A1166C* и *A(-153)G* гена *AGT1R* с ИМ.

При изучении ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена *AGT* и полиморфных маркеров *A1166C* и *A(-153)G* гена *AGT1R* с развитием ИМ у больных ИБС статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов между обеими группами не обнаружили. Таким образом, данные полиморфные маркеры не ассоциированы с развитием ИМ в популяции русских г. Москвы.

Результаты исследований возможной ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена *AGT*, а также полиморфного маркера *A1166C* гена *AGT1R* с ИМ в других популяциях противоречивы. Данные об исследовании ассоциации полиморфного маркера *A(-153)G* с развитием ИМ у больных ИБС вообще отсутствуют.

## 2.2. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *ШИРЯ* с ИМ.

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* в группе больных ИБС перенесших ИМ по сравнению с группой больных ИБС без этого осложнения статистически достоверные различия были обнаружены лишь для маркера *A1298C*. В группе больных ИБС с ИМ значимо ( $p = 0,020$ ) повышена частота встречаемости генотипа *CC* по сравнению с группой больных ИБС без этого осложнения (0,220 против 0,101) (табл 9).

Таблица 9.

**Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в группе больных ИБС с наличием (ИМ+) и отсутствием (ИМ-) инфаркта миокарда.**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости	OR (95% CI)
	Группа "ИМ-" n = 119	Группа "ИМ+" n = 91		
Аллель А	0,580	0,484	НЗ	
Аллель С	0,420	0,516		
Генотип АА	0,260	0,187	НЗ	
Генотип АС	0,639	0,593	НЗ	
Генотип СС	0,101	0,220	0,020	2,51 (1,16-5,46)

Анализируя данные, представленные в таблице 9, очевидно, что носители генотипа *CC* имеют повышенный риск развития ИМ ( $OR = 2,51$ ). Таким образом, в популяции русских г. Москвы полиморфный маркер *A1298C* гена *MTHFR* ассоциируется с развитием инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Носительство гомозиготного генотипа *CC* является генетическим фактором риска развития патологии.



Связь генотипа 77 полиморфного маркера *C677T* с высоким риском развития ИМ показана у мужчин в японской (Nakai et al, 2000) и турецкой (Gulec et al, 2001) популяциях. В исследованиях, проведенных на североамериканской (Anderson et al, 1997; Schwartz et al, 1997; Ma et al, 1996; Schmitz et al, 1996), польской (Goracy et al, 1999; Goracy I., 2000), китайской (Hsu et al, 2001; Zhang et al, 2001), австралийской (Wilcken et al, 1996) и индусской (Mukherjee et al, 2002) популяциях, ассоциации полиморфного маркера *C677T* с ИМ не обнаружено. Результаты исследований среди итальянцев противоречивы (Margaglione et al, 1999; Mannucci et al, 2003). К сожалению, отсутствуют данные об исследовании ассоциации полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* с развитием инфаркта миокарда в других популяциях, что не дает возможности сравнить полученные нами выводы с результатами других исследований.

Развитие инфаркта миокарда связано с формированием острой недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы. При этом ведущую роль в развитии патологии играет закупорка коронарных артерий. Можно предположить, что в данном контексте генетический риск развития ИМ будет связан, прежде всего, с продуктом экспрессии гена метилентетрагидрофолат-редуктазы - гомоцистеином. Так как, известно, что повышенный уровень гомоцистеина не только повреждает стенки сосудов, но и участвует в процессах окисления холестерина, и усиливает тромбообразование. Ассоциация полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* с развитием инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца подтверждает данную гипотезу.

Статистически недостоверные различия в распределении аллелей и генотипов полиморфного маркера *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа1, возможно, объясняются тем, что продукт данного гена вовлечен в начальные стадии формирования ИБС и не играет значительной роли в развитии инфаркта миокарда.

### **3. Изучение ассоциации полиморфных маркеров ряда генов кандидатов с развитием артериальной гипертонии (АГ) при СД типа 2.**

Гипертоническая болезнь (ГБ) - общее заболевание организма, характеризующееся стойким повышением артериального давления. Сочетание сахарного диабета типа 2 и АГ несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений.

Геномную ДНК больных гипертонией и СД типа 2, исследовали с использованием четырех полиморфных маркеров генов-кандидатов *AGT* и *AGT1R*. Это однонуклеотидные полиморфные маркеры *T174M* и *M235T* гена *AGT* и полиморфные маркеры *A1166C* и *A(-153)G* гена *AGT1R*.

Группы больных были сформированы из числа пациентов Эндокринологического центра РАМН. В группу "СД2 АГ+" вошло 134 человека (возраст  $59,8 \pm 11,14$ ; женщины/мужчины 74/60). В качестве контроля была использована группа больных сахарным диабетом типа 2 без артериальной гипертонии ("СД2 АГ-") в количестве 80-ти человек (возраст  $56,9 \pm 7,11$ ; женщины/мужчины 34/46). Общая характеристика обследованных групп приведена в таблице 10.

**Таблица 10.**

**Характеристика больных сахарным диабетом типа 2 с артериальной гипертонией ("СД2 АГ+") и без артериальной гипертонии ("СД2 АГ-").**

Показатель	"СД2 АГ+" n = 134	"СД2 АГ-" n = 80
	Среднее значение $\pm$ S.D.	
Возраст, лет	$59,8 \pm 11,14$	$56,9 \pm 7,11$
Пол, (ж/м)	74/60	34/46
Уровень НВА1с %	$11,08 \pm 0,35$	$10,8 \pm 0,1$
Наследств. по СД	78/56	68/12
Наследств. по АГ	67/67	51/29
Систолическое давление, мм. рт. ст.	$149,2 \pm 1,1$	$126,1 \pm 8,2$
Диастолическое давление, мм. рт. ст.	$88,6 \pm 0,9$	$75,4 \pm 6,3$

### **3.1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена *AGT* с артериальной гипертонией при СД типа 2.**

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *T174M* и *M235T* гена *AGT* в группе "СД АГ+" по сравнению с группой "СД АГ-" статистически достоверных различий обнаружено не было.

Таким образом, данные полиморфные маркеры гена ангиотензиногена не ассоциированы с развитием артериальной гипертонии у пациентов с СД типа 2 в популяции русских г. Москвы.

Ассоциацию полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* с развитием гипертонии на фоне диабета в других популяциях практически не исследовали. Есть только од-

на работа, в которой показано отсутствие ассоциации между полиморфными маркерами *T174M* и *M235T* гена *AGT* и развитием артериальной гипертонии в семьях французских европейцев, больных сахарным диабетом типа 2 (Lesage et al, 1997).

### 3.2. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *A1166C* и *A(-153)G* гена *AGT1R* с артериальной гипертонией при СД типа 2.

В результате сравнительного анализа двух групп были обнаружены статистически достоверные различия для всех аллелей и генотипов. Наибольшим значением относительного риска характеризовался аллель *A* ( $OR = 3,36$ ) и генотип *AA* ( $OR = 4,54$ ), наименьшим - аллель *C* ( $OR = 0,22$ ; и генотипы *CC* ( $OR = 0,30$ ) и *AC* ( $OR = 0,31$ );(табл. 11).

Таблица 11.

**Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1166C* гена сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1 у больных СД типа 2 с наличием АГ ("СД2 АГ+") и отсутствием АГ ("СД2 АГ-").**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости	OR(95% CI)
	"СД2 АГ-" n = 77	"СД2 АГ+" n = 132		
Аллель <i>A</i>	0,591	0,811	$2,24 \times 10^{-6}$	3,36 (1,08-10,43)
Аллель <i>C</i>	0,409	0,189		0,22 (0,12-0,40)
Генотип <i>AA</i>	0,299	0,659	$7,64 \times 10^{-7}$	4,54 (2,48-8,32)
Генотип <i>AC</i>	0,584	0,303	$7,98 \times 10^{-5}$	0,31 (0,17-0,56)
Генотип <i>CC</i>	0,117	0,038	0,042	0,30 (0,09-0,92)

Из значений OR видно, что носители аллеля *A* и генотипа *AA* имеют повышенный риск развития артериальной гипертонии при СД типа 2, тогда как носители аллеля *C* и особенно генотипа *CC* имеют пониженный риск развития артериальной гипертонии при СД типа 2. Эти результаты подтверждают ассоциацию полиморфного маркера *A1166C* гена *AGT1R* с артериальной гипертонией у пациентов с СД типа 2 в исследованной популяции (табл. 11).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A(-153)G* гена *AGT1R* в обеих группах были обнаружены весьма существенные различия. У

носителей аллеля G и генотипа AG был выявлен повышенный риск развития артериальной гипертензии при сахарном диабете 2-го типа (OR = 4,62 и Of? = 5,27, соответственно), в то время как носители аллеля A и генотипа AA, напротив, имели тенденцию к пониженному риску развития гипертензии при сахарном диабете типа 2 (OR = 0,3 и OR = 0,22, соответственно) (табл. 12).

**Таблица 12.**

**Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера A(-153)G гена сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1 у больных СД типа 2 с наличием АГ ("СД2 АГ+") и отсутствием АГ ("СД2 АГ-").**

Аллели и генотипы	Частота		Уровень значимости	OR(95% CI)
	"СД2 АГ-" n = 74	"СД2 АГ+" n = 100		
Аллель A	0,932	0,805	0,000585	0,3 (0,14-0,62)
Аллель G	0,068	0,195		4,62 (2,07-10,32)
Генотип AA	0,878	0,610	$7,37 \times 10^{-5}$	0,22 (0,10-0,48)
Генотип AG	0,108	0,390	$2,75 \times 10^{-5}$	5,27 (2,28-12,18)
Генотип GG	0,014	0,000	H3	

На основании полученных данных, можно утверждать, что нам удалось обнаружить выраженную ассоциацию между полиморфным маркером A(-153)G гена рецептора ангиотензина II типа 1 и развитием гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 в русской популяции.

Поиску ассоциации полиморфного маркера A1166C гена рецептора ангиотензина II типа 1 с развитием гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 посвящено всего несколько работ. Так, у китайцев ассоциация данного маркера с развитием гипертензии показана, преимущественно, у лиц больных сахарным диабетом типа 2 с повышенным систолическим давлением крови (Xue et al, 2002). В то же время исследования, проведенные на семьях французских европейцев, не подтвердили подобной связи (Lesage et al, 1997). Данные об исследовании ассоциации полиморфного маркера A(-153)G с развитием гипертензии у больных СД типа 2 вообще отсутствуют.

Обнаруженная нами ассоциация между полиморфными маркерами A1166C и A(-153)G гена рецептора ангиотензина II типа 1 и развитием артериальной гипертензии на фоне диабета типа 2 подтверждает теорию, согласно которой ведущую роль

в формировании данного процесса играют гены, продукты которых связаны с регуляцией сосудистого тонуса.

Полиморфные маркеры *T174M* и *M235T* гена *AGT*, вероятно, не являются маркерами риска развития артериальной гипертензии при сахарном диабете типа 2 в данной исследованной популяции. В любом случае, желательно дальнейшее исследование подобной взаимосвязи на увеличенных выборках с подтверждением полученных результатов с использованием анализа семей.

## ВЫВОДЫ

1. Изучено распределение аллелей полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена, *A1166C* и *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1, *C677T* и *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в группах больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, гипертензией при сахарном диабете типа 2, а также в группе здоровых индивидов среди русских г. Москвы.
2. Для полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена не показано ассоциации с сердечно-сосудистыми патологиями.
3. Полиморфный маркер *A1166C* гена рецептора ангиотензина II типа 1 ассоциирован с гипертензией при сахарном диабете типа 2. Факторами риска развития данной патологии является носительство аллеля *A* и гомозиготного генотипа *AA*, в то время как аллель *C* и гомозиготность по данному аллелю связаны с пониженным риском развития заболевания. С ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда данный полиморфный маркер не ассоциирован.
4. Для полиморфного маркера *A(-153)G* гена рецептора ангиотензина II типа 1 обнаружена ассоциация с ишемической болезнью сердца и гипертензией при сахарном диабете типа 2 у русских пациентов г. Москвы. Генетическим маркером повышенного риска развития данных заболеваний является аллель *G*, тогда как аллель *A* и генотип *AA*, напротив, ассоциированы с пониженным риском развития АГ. С развитием инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца данный маркер не ассоциирован.
5. Полиморфный маркер *C677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы не ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

6. Для полиморфного маркера *A1298C* гена метилентетрагидрофолат-редуктазы показана ассоциация с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Установлено, что носительство аллеля С и гомозиготного генотипа *СС* предрасполагает к развитию ишемической болезни сердца у русских пациентов г.Москвы. Носители Аллеля А имеют пониженный риск развития ИБС. Вероятность развития ИМ, также значительно возрастает в группе больных ишемической болезнью сердца, гомозиготных по аллелю С.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бабунова Н. Б., Минушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А., Носиков В. В. Ассоциация полиморфных маркеров *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в популяции русских города Москвы // *Молекулярная биология*. 2003. Т. 37(1). С. 57-60.
2. Горашко Н. М., Шестакова М. В., Чистяков Д. А., Воронько О. Е., Чугунова Л. А., Бабунова Н. Б., Шамхалова М. Ш., Зотова Е. В., Дебабов В. Г., Дедов И. И., Носиков В. В. Ассоциация полиморфных маркеров генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Сахарный диабет*. 2002. Т. 1(14). С. 38-42.
3. Савостьянов К. В., Чистяков Д. А., Горашко Н. М., Шестакова М. В., Воронько О. Е., Чугунова Л. А., Бабунова Н. Б., Шамхалова М. Ш., Зотова Е. В., Дедов И. И. Носиков В. В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и предрасположенность к развитию диабетической нефропатии // Сборник отчетов за 2000 год подпрограммы *Твном человека*". 2001. С. 122-124.
4. Nosikov V. V., Shestakova M. V., Chistyakov D. A., Gorashko N. M., Shamkhalova M. V., Voron'ko O. E., Chugunova L. A., Babunova N. B., Zotova E. V., Debabov V. G., Dedov I. I. Polymorphic markers of candidate genes and susceptibility to diabetic nephropathy in Russian patients with diabetes type 1 // Abstracts of *Human Genome Meeting HGM'2001*. Edinburgh, Scotland (April 19-22,2001). P. 67 (Abstract 245).
5. Горашко Н. М., Шестакова М. В., Чистяков Д. А., Воронько О. Е., Чугунова Л. А., Бабунова Н. Б., Шамхалова М. Ш., Зотова Е. В., Дебабов В. Г., Дедов И. И., Носиков В. В. Изучение генетической предрасположенности к развитию диабетической нефропатии с использованием полиморфных маркеров генов-кандидатов // Материалы *IV Всероссийского конгресса эндокринологов "Актуальные проблемы*

- современной эндокринологии". Санкт-Петербург, Россия ( 1 - 5 июня 2001 г.). С. 48-49.
6. Кудряшова О. Ю., Бабунова Н. Б., Минушкина Л. О., Затеищикова А. А., Затеищиков Д. А., Хотченкова Н. В., Бабков А. И., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и полиморфизм гена ангиотензиногена у больных с артериальной гипертонией // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертонии"*. Москва, Россия ( 5 - 6 июня 2001 г.). С. 41.
  7. Минушкина Л. О., Бабунова Н. Б., Затеищикова А. А., Кудряшова О. Ю., Затеищиков Д. А., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Полиморфные маркеры гена ангиотензиногена у пациентов с артериальной гипертонией // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертонии"*. Москва, Россия ( 5 - 6 июня 2001 г.). С. 43.
  8. Затеищиков Д. А., Затеищикова А. А., Кудряшова О. Ю., Минушкина Л. О., Бабунова Н. Б., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Нестабильная стенокардия: связь полиморфизма гена ангиотензиногена с прогнозом // *Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. "Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения"*. Москва, Россия (9 - 11 октября 2001 г.). С. 143.
  9. Минушкина Л. О., Затеищикова А. А., Кудряшова О. Ю., Затеищиков Д. А., Бабунова Н. Б., Носиков В. В., Хотченкова Н. В., Бобков А. И., Сидоренко Б. А. Полиморфизм гена ангиотензиногена у больных артериальной гипертонией: активность ренина и альдостерона // *Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. "Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения"*. Москва, Россия (9 - 11 октября 2001 г.). С. 256.
  10. Voron'ko O. E., Zateyshchikov D. A., Gorashko N. M., Minushkina L. O., Babunova N. B., Zateyshchikova A. A., Ignatiev I. V., Kudryashova O. Yu., Sidorenko B. A., Nosikov V. V. Polymorphic markers of candidate genes and genetic predisposition to ischaemic heart disease in Russian patients // *Abstracts of Human Genome Meeting HGM2002*. Shanghai, China (April 14 -17,2002). P. 176 (Abstract 368).
  11. Шестакова М. В., Горашко Н. М., Чистяков Д. А., Чугунова Л. А., Воронько О. Е., Шамхалова М. Ш., Бабунова Н. Б., Викулова О. К., Зотова Е. В., Дебабов В. Г., Дедов И. И., Носиков В. В. Поиск полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассо-

- цированных с развитием диабетической нефропатии при диабете типа 1 // Тезисы докладов *Второго Российского Диабетологического Конгресса*. Москва, Россия (3-5 июля 2002 г.). С. 33-34.
12. Voron'ko O. E., Zateishchikov D. A., Gorashko N. M., Mmushkina L. O., Babunova N. B., Kudryashova O.Yu., Ignatiev I. V., Privalov D. V., Sidorenko B. A., Nosikov V. V. Comparative analysis of genetic susceptibility to coronary artery disease in patients with and without type 2 diabetes // Abstracts of the 38th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes. Budapest, Hungary (September 1-5, 2002). P. A136 (Abstract N412).
13. Минушкина Л. О., Бабунова Н. Б., Бражник В. А., Затейщиков Д. А., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Ассоциация полиморфных маркеров гена метилтетрагидрофолат редуктазы с уровнем артериального давления // Тезисы Конгресса кардиологов стран СНГ "Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии". Санкт-Петербург, Россия (18-20 сентября 2003 г.). С. 190.
14. Привалов Д. В., Бабунова Н. Б., Затейщикова А. А., Чумакова О. С, Минушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Полиморфный маркер A1298C гена метилтетрагидрофолат редуктазы: ассоциация с инфарктом миокарда // Тезисы Конгресса кардиологов стран СНГ "Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии". Санкт-Петербург, Россия (18-20 сентября 2003 г.). С. 238.
15. Чумакова О. С, Бабунова Н. Б., Затейщиков Д. А., Минушкина Л. О., Затейщикова А. А., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Полиморфизм гена метилтетрагидрофолат редуктазы у больных с нестабильной стенокардией: ассоциация с уровнем липидов крови // Тезисы Конгресса кардиологов стран СНГ "Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии". Санкт-Петербург, Россия (18-20 сентября 2003 г.). С. 315.
16. Чумакова О. С, Бабунова Н. Б., Затейщиков Д. А., Затейщикова А. А., Минушкина Л. О., Носиков В. В., Сидоренко Б. А. Анализ ассоциации полиморфных маркеров C677T и A1298C гена MTHFR с уровнем липидов крови у больных с нестабильной стенокардией // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов "От исследований к стандартам лечения". Москва, Россия (7-9 октября 2003 г.). С. 345.



Издательство ООО "МАКС Пресс".  
Лицензия ИД № 00510 от 01.12.99 г.  
Подписано к печати 26.04.2004 г.  
Формат 60x90 1/16. Усл.печл. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 492.  
Тел. 939-3890,939-3891,928-1042. Тел./факс 939-3891.  
119992, ГСП-2, Москва,  
Ленинские горы, МГУ им. М.В.Ломоносова.





13206