



На правах рукописи

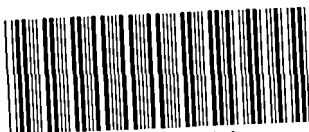
**Ант Аисса Амира**

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ У НАСЕЛЕНИЯ АРАБСКИХ СТРАН**

03.02.07 – генетика

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

16 НОЯ 2016



**006660011**

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре биологии и общей генетики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент Азова Мадина Мухамедовна

Официальные оппоненты:

**Боринская Светлана Александровна**

доктор биологических наук, заведующая лабораторией анализа генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук

**Трубникова Елена Владимировна**

доктор биологических наук, заведующая НИЛ «Генетика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный университет»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Адыгейский государственный университет»

Защита состоится «21» декабря 2016 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.39 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>)

Автореферат разослан «03» 11 2016 г

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.39

кандидат биологических наук, доцент



Гигани Ольга Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) представляют собой группу мультифакториальных болезней, занимающих лидирующие места среди причин смертности. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения с ними связано более 30% смертельных исходов в мире и 14,6% - в арабских странах [ВОЗ 2011; Mokdad A.H. et al., 2014]. Генетическая компонента играет значительную роль в их развитии, в связи с чем в последние годы активно ведутся исследования, посвященные идентификации генов-кандидатов, ассоциированных с ССЗ. Ряд проектов, направленных на изучение генома человека, в числе которых The SNP Consortium (TSC), the Human Genome Project (HGP), Map Map project и The 1000 Genomes projects, позволили выявить новые гены, локализовать SNP (Single Nucleotide Polymorphism) в геноме человека и создать информативные базы данных, способствующие дальнейшему изучению полиморфизмов, ассоциированных с различной патологией (Sachidanandam J.B. et al., 2001; 1000 Genomes Project Consortium, 2010; Christopher J. et al., 2011; Robert R. et al., 2013). Среди генных полиморфизмов, ассоциированных с развитием и прогрессированием ССЗ, ведущие позиции занимают полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и эндотелиновой систем, а также тромбоцитарного рецептора фибриногена, вовлеченных в регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизмов указанных генов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, сосудистыми осложнениями сахарного диабета (Yanagisawa M., 1988; Jeunemaitre X., 1992, 1993; Bonnardeaux A., 1994; Moiseev V.S. et al., 1997; Моисеев В.С. и соавт., 2001; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2002; Mustafina O.E. et al., 2002; Pousada G. et al., 2015). Также в последние годы появились работы, посвященные изучению эффективности медикаментозного лечения пациентов с различными генотипами по указанным генам (Cooper-DeHoff R.M. and Johnson J.A., 2016). Однако данные достаточно противоречивы (Meroufel D.N. et al., 2014; Fragoso J.M. et al., 2015), что может быть обусловлено существенным влиянием средовых факторов на проявление полиморфизмов. Вместе с тем, анализ

литературы показал, что исследования, направленные на изучение полиморфизмов, ассоциированных с развитием патологии сердечно-сосудистой системы, среди арабского населения Алжира и Сирии крайне малочисленны, и данный вопрос требует более детального изучения.

**Цель исследования.** Изучить встречаемость полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, среди населения Алжира и Сирии и сравнить полученные результаты с таковыми среди русских из Центральной России.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам *T174M* и *M235T* гена ангиотензиногена, *I/D* гена ангиотензин-превращающего фермента и *A1166C* гена рецептора к ангиотензину II среди населения Алжира, Сирии и русских из Центральной России.

2. Изучить встречаемость аллелей и генотипов по полиморфизмам *Lys198Asn* гена эндотелина и *H323H* гена ETA-рецептора к эндотелину-1 среди алжирцев, сирийцев и русских.

3. Определить частоты аллелей и генотипов по полиморфизму *Leu33Pro* гена *ITGB3*, кодирующего интегрин  $\beta 3$ , являющийся компонентом тромбоцитарного рецептора фибриногена, в выборках из популяций Алжира, Сирии и Центральной России.

4. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по исследуемым полиморфизмам среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России.

**Научная новизна работы.** Впервые исследована встречаемость полиморфизмов генов ангиотензинового звена РААС и гена *ITGB3* среди арабского населения Сирии и алжирских берберов.

Впервые изучено распределение полиморфизмов генов эндотелиновой системы (*Lys198Asn* гена эндотелина и *H323H* гена ETA-рецептора) в популяциях Сирии и Алжира.

Впервые определена встречаемость аллелей и генотипов по полиморфизму *H323H* гена ETA-рецептора к эндотелину-1 среди русских Центральной России.

В результате проведенного в выборках из популяций Алжира и Сирии сравнительного исследования выявлены отличительные особенности в распределении аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные в рамках представленной работы данные о встречаемости полиморфизмов генов эндотелиновой системы и ангиотензинового звена РААС, а также гена *ITGB3* среди населения Алжира, Сирии и русских Центральной России могут быть использованы для формирования групп сравнения при проведении клинических исследований, направленных на выявление ассоциации данных полиморфизмов с мультифакториальными заболеваниями человека. Результаты диссертационного исследования также могут оказаться полезными для персонафицированной медицины и разработки индивидуального подхода к тренировкам с целью достижения высоких спортивных результатов и подбора оптимальной физической нагрузки для спортсменов, принадлежащих к различным этническим группам. Выявленные особенности генетической структуры популяций Алжира и Сирии по изучаемым полиморфизмам представляют определенный интерес не только для медицинской, но и для эволюционной генетики.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для определения встречаемости изучаемых в рамках настоящей работы генных полиморфизмов проводилось генотипирование методом полимеразной цепной реакции с последующей электрофоретической детекцией результатов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ «Microsoft Excel» и «R language» (R Core Team, 2015).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частоты аллелей и генотипов по генам *ACE*, *AGT* и *AGTRI* ангиотензинового звена РААС, генам *EDN1* и *EDNRA* эндотелиновой системы, а также гена *ITGB3* тромбоцитарного рецептора фибриногена имеют этнические и популяционные особенности.
2. Наиболее значимыми из анализируемых генетических факторов, вовлеченных в формирование предрасположенности к развитию сердечно-

сосудистых заболеваний, у населения арабских стран являются аллели *D* гена *ACE*, *235T* гена *AGT* и *C* гена *EDNRA*.

3. Для русских из Центральной России наиболее характерными минорными аллелями, ассоциированными с патологией сердечно-сосудистой системы, являются аллели *D* гена *ACE* и *235T* гена *AGT*. Вместе с тем, частота аллеля *D* в данной этнической группе значимо ниже, чем среди жителей Алжира и Сирии.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом проведенных исследований (1190), применением современных технологий генотипирования и использованием методов статистической обработки данных, полностью соответствующих поставленным задачам.

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертации доложены на научных конференциях: «Современная парадигма научного знания» (Москва, 2014 г.), «Проблемы профилактической и восстановительной медицины» (Москва, 2014 г.), «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, 2015 г.), Science4health (Москва, 2015 г., 2016 г.) и заседании кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН (2016 г.).

**Внедрение результатов в практику.** Результаты представленной работы внедрены в учебный процесс при изучении дисциплины «Биология» на кафедре биологии и общей генетики и дисциплины «Патофизиология» на кафедре общей патологии и патологической физиологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

**Публикация результатов исследования.** По материалам исследования опубликовано 14 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения и списка литературы. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 15 рисунков и 22 таблицы. Библиография включает 393 источника российской и зарубежной литературы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Характеристика исследуемых групп.** В исследовании принимали участие 165 здоровых добровольцев из трех стран - Алжира, Сирии и России (табл. 1). Группы не разделялись по полу, т.к. изучаемые гены не сцеплены с полом, и на крупных популяционных выборках было показано, что частоты их полиморфизмов у мужчин и женщин не отличаются.

Таблица 1.

Характеристика исследуемых групп

Группа 1 – алжирцы		Группа 2 – сирийцы	Группа 3 – русские
56 добровольцев из Алжира (45 мужчин и 11 женщин; 33.41±11.63 лет)		50 здоровых добровольцев арабского происхождения из Сирии (46 мужчин и 4 женщины; 26.19 ±8.03 лет).	59 здоровых русских добровольцев из Центральной России (24 мужчины и 35 женщин; 19.67±1,96 лет).
<b>Подгруппа арабов</b>	<b>Подгруппа берберов</b>		
33 алжирских араба (24 мужчины и 9 женщин; 31.76±11 лет)	23 алжирских бербера (21 мужчина и 2 женщины; 35.78±12.35 лет)		

**Выделение геномной ДНК** из лейкоцитов периферической крови и слюны проводили с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Москва).

**Генотипирование.** Исследование полиморфизмов генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *EDN1* и *ITGB3* осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР с использованием наборов реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», г. Москва) в соответствии с протоколом производителя. Детекцию продуктов амплификации выполняли методом горизонтального электрофореза в агарозном геле.

Амплификация гена *ACE* осуществлялась методом аллель-специфичной ПЦР с использованием набора реагентов «SNP-экспресс» («Литех», г. Москва) в соответствии с протоколом производителя. Детекцию продуктов амплификации выполняли методом горизонтального электрофореза в 2% агарозе. Длины

амплифицируемых фрагментов гена *ACE*: при делеции *Alu*-элемента (*D*) - 136 п.н., при инсерции *Alu*-элемента (*I*) - 423 п.н.

*Статистическую обработку результатов* исследования проводили, используя программы «R language» (R Core Team, 2015) и Microsoft Excel (2007). Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения частот генотипов и аллелей в выборках использовали критерий  $\chi^2$  (Wang and Shete, 2012). При ожидаемых частотах менее 5% или в случае малочисленных выборок использовался двусторонний точный тест Фишера (Andrea S. Foulkes., 2009; Wang and Shete, 2012).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов ангиотензинового звена РААС среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России

В представленной работе исследованы следующие полиморфизмы генов РААС: *I/D* гена *ACE*, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент; *M235T* и *T174M* гена *AGT*, кодирующего ангиотензиноген; *A1166C* гена *AGTR1* рецептора 1-го типа к ангиотензину II. Статистическая проверка равновесности популяций по данным полиморфизмам показала, что наблюдаемая численность генотипов во всех популяциях соответствует теоретически ожидаемой, следовательно, принимается гипотеза о равновесии ( $P > 0.05$ ).

Результаты, полученные при изучении распределения аллелей и генотипов по полиморфизмам *I/D* гена *ACE*, *M235T* и *T174M* гена *AGT* и *A1166C* гена *AGTR1* в исследуемых выборках, представлены в таблице 2.



Таблица 2

Встречаемость генотипов и аллелей по полиморфизмам I/D гена ACE, M235T и T174M гена AGT и A1166C гена AGTRI среди алжирцев, сирийцев и русских

Генотипы и аллели		Анализируемые выборки			P		
		Алжирцы <sup>1</sup> N=56	Сирийцы <sup>2</sup> N=50	Русские <sup>3</sup> N=59	1/2	1/3	2/3
ACE I/D	II	3 (5.35%)	5 (10%)	15 (25.42%)	0.2353	<b>0.0003</b>	<b>0.0096</b>
	ID	10 (17.86%)	12 (24%)	25 (42.37%)	0.3426	<b>0.0011</b>	<b>0.0241</b>
	DD	43 (76.79%)	33 (66 %)	19 (32.21%)	0.3665	<b>0.0132</b>	<b>0.0007</b>
	D	0.86	0.78	0.53	0.5322	<b>0.0051</b>	<b>0.0289</b>
	I	0.14	0.22	0.47	0.1824	<b>0.0161</b>	<b>0.0026</b>
AGT T174M	TT	42 (75%)	44 (88%)	46 (77.97%)	0.3086	0.8102	0.4362
	TM	13 (23.21%)	6 (12%)	13 (22.03%)	<b>0.05887</b>	0.8607	0.08555
	MM	1 (1.79%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
	T	0.87	0.94	0.89	0.6029	0.8802	0.7117
	M	0.13	0.06	0.11	0.1083	0.6831	0.2253
AGT M235T	MM	19 (33.93%)	10 (20%)	24 (40.68%)	<b>0.05785</b>	0.4345	<b>0.007936</b>
	MT	25 (44.64%)	27 (54%)	20 (33.90%)	0.346	0.2256	<b>0.03204</b>
	TT	12 (21.43%)	13 (26%)	15 (25.42%)	0.507	0.5599	0.9355
	M	0.56	0.53	0.58	0.7738	0.8514	0.6351
	T	0.44	0.47	0.42	0.7532	0.8292	0.5961
AGTRI A1166C	AA	37 (66.07%)	34 (68%)	38 (64.41%)	0.4835	0.8845	0.7551
	AC	18 (32.14%)	15 (30%)	19 (32.20%)	0.786	0.994	0.7803
	CC	1 (1.79%)	1 (2%)	2 (3.39%)	-	-	-
	A	0.82	0.83	0.81	0.9379	0.9376	0.8759
	C	0.18	0.17	0.19	0.8658	0.8694	0.7389

Полиморфизм I/D гена ACE (rs 4646994) определяется вставкой (I) Alu-повтора (287 п.н.) или его делецией (D) в 16-м интроне гена ACE. Распределение генотипов по данному полиморфизму среди русских достоверно отличается от таковых как у алжирцев ( $\chi^2=41.298$ ;  $P=0.0001$ ) так и у сирийцев ( $\chi^2=23.423$ ;

$P=0.02$ ), в то время как достоверное отличие между алжирцами и сирийцами отсутствует ( $\chi^2=3.1246$ ;  $P=0.2097$ ). У алжирцев и сирийцев обнаруживается значимо более высокая частота аллеля *D* по сравнению с русскими (Табл. 2) ( $\chi^2=7.8345$ ,  $P=0.005$ ;  $\chi^2=4.771$ ,  $P=0.0289$ , соответственно). Согласно нашим данным, частота аллеля *D* у арабов выше, чем у русских, что вполне соответствует результатам, полученным ранее в северо-африканских и арабских популяциях (0.76-0.85) (Comas D. et al., 2001; They-They T.P. et al., 2010; Li X. et al., 2011) и среди белых европейцев, в том числе и русских (0.48-0.65) ([https://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A\\_working.asp?siteuid=SI000241H](https://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A_working.asp?siteuid=SI000241H)).

Полиморфизм *ID* является одним из маркеров, используемых в эволюционной генетике, причем аллель *D* считается предковым. Этим фактом можно объяснить его высокую частоту среди алжирцев и сирийцев, т.к. расселение человека шло из Африки на Ближний Восток и далее в Центральную Азию и Европу (Tishkoff S.A. and Verrelli B.S., 2003; Campbell M.C. and Tishkoff S.A., 2008; Хуснутдинова Э.К., 2013). Вместе с тем, многие исследования выявили ассоциацию генотипа *DD* с повышенным содержанием ангиотензинпревращающего фермента в крови, и с более высокой активностью превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а, следовательно, и с развитием артериальной гипертензии в различных этнических группах, включая арабов и русских (Yang C.H. et al., 2015; Tchelougou D. et al., 2015; Al-Awadi S.J. et al., 2011; Котловский М.Ю. и соавт., 2011; Ali A. et al., 2012; Mehri S. et al., 2012; Zarouk W.A. et al., 2012). Также важен тот факт, что некоторые пациенты с генотипом *DD* нуждаются в более высоких дозах ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов (McNamara D.M. et al., 2001; Murphy G.A. et al., 2010; Taylor M.R. et al., 2014).

*Частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам M235T и T174M гена AGT.* Полиморфизм *T174M* (rs4762) приводит к замене треонина (Т) в 174-м положении на метионин (М) вследствие нуклеотидной замены  $C \Rightarrow T$  во втором экзоне гена *AGT*. Алжирцы и русские по частотам генотипов по полиморфизму *T174M* достоверно не отличаются ( $P=0.5185$ ), в то время как отмечается тенденция к появлению отличий между сирийцами и русскими ( $P = 0.089$ ). Интересен тот факт, что сирийцы отличаются и от алжирцев, причем статистически значимо ( $P=0.033$ ),

что можно объяснить неоднородностью алжирской популяции, состоящей из арабов и берберов. В этой связи для дальнейшего исследования группа алжирцев была разделена на арабов и берберов. Статистический анализ выявил достоверные отличия между берберами (частоты генотипов *TT*, *TM*, *MM* составляют 73.91%, 26.09%, 0%, соответственно) и сирийцами ( $P=0.018$ ). При сравнении частот аллелей в исследованных группах, достоверных отличий русских от алжирцев ( $P=0.8277$ ) и от сирийцев ( $P=0.3105$ ) обнаружено не было. В случае алжирцев и сирийцев некая тенденция есть, но она не достигает статистически значимого уровня ( $P=0.1479$ ). Таким образом, во всех изучаемых популяциях частота аллеля *T* существенно превышает встречаемость аллеля *M*, что соответствует литературным данным.

Распределению аллелей и генотипов по данному полиморфизму посвящено много исследований, проведенных в России, в том числе в Москве и Курске (Туракулов Р.И., 1998; Чистяков Д.А. и др., 1999; Бабунова Н.Б., 2004; Ушачев Д.В., 2011). Полученные нами результаты в группе русских из Центральной России полностью согласуются с литературными данными. Встречаемость аллеля *M* у сирийцев ниже, чем в двух других группах, и, поскольку нами впервые было изучено распределение данного полиморфизма среди сирийцев, можем лишь отметить, что его частота колеблется в диапазоне, характерном для афроамериканских популяций (0.048-0.08). В единственном исследовании, проведенном в северо-западном Алжире, распределение генотипов *TT*, *TM*, и *MM* (55.8%, 19.4%, 24.7%, соответственно) отличается от полученного нами (75%, 23.21% и 1.79%), что может быть обусловлено тем фактом, что исследованная нами выборка включает арабов и берберов – выходцев, в основном, из восточного Алжира. В то же время наши результаты соответствуют данным, полученным при исследовании жителей Италии (Fatini C. et al., 2000) и Франции (Tiret L. et al., 2000), а также коренных жителей ОАЭ (Frossard P.M. et al., 1998).

Полиморфизм *M235T* (rs 699) представляет собой замену метионина (M) в 235-м положении на треонин (T) в результате нуклеотидной замены  $T \Rightarrow C$  во 2-м экзоне гена *AGT*. Частоты генотипов по *M235T* среди русских достоверно отличаются от таковых у сирийцев ( $\chi^2=11.65$ ;  $P=0.003$ ), в то время как от алжирцев отличий нет ( $\chi^2=2.419$ ;  $P=0.2983$ ). Вместе с тем, при сравнении алжирцев и сирийцев наблюдается тенденция к появлению отличий ( $\chi^2=4.93$ ,  $P=0.085$ ). Далее

алжирцы были разделены на арабов и берберов, и сформирована объединенная группа алжирских и сирийских арабов. Согласно полученным результатам берберы от алжирских арабов достоверно не отличаются, но отличаются от общей группы арабов, видимо, вследствие отличий от сирийцев ( $P=0.009$ ).

Результаты сравнительного исследования частот аллелей по данному полиморфизму в изучаемых группах и подгруппах показали отсутствие значимых отличий между ними, хотя частота аллеля *M* у берберов (0.61) выше, чем у остальных.

Проанализировав литературные данные, мы не нашли информации о встречаемости аллелей по полиморфизму *M235T* среди сирийцев. Но в г. Оране, расположенном в северо-западном Алжире, было проведено исследование среди мужчин и обнаружено, что частоты генотипов *MM*, *MT* и *TT* составляют 28.4%, 47.7% и 23.9%, соответственно (Meroufel D.N. et al., 2014), что полностью согласуется с полученными нами результатами. Вместе с тем, данные исследований, проведенных ранее среди русских, проживающих в Москве, Курске и Адыгее (Бабунова Н.Б., 2004; Ушачев Д.В., 2011; Тугуз А.Р. и др., 2011), отличались от наших более высокой частотой гетерозиготных генотипов.

Многочисленные исследования, проведенные в различных регионах мира, показали, что полиморфные маркеры *T174M* и *M235T* гена *AGT* ассоциированы с повышенным уровнем *AGT* в плазме крови и риском развития артериальной гипертензии (Нгуен Т.Ч. и Шкурат Т.П., 2010; Газизова Р.Г., 2007; Калакуток З.Н. и соавт., 2002; Mustafina O.E. et al., 2002; Frossard P.M. et al., 1998). Однако подобной ассоциации у алжирцев и ливанцев выявлено не было (Saab Y.B. et al., 2011; Meroufel D.N. et al., 2014; Amrani A. et al., 2014). Таким образом, отмечается вариабельность как в распределении аллелей и генотипов, так и в их ассоциации с сердечно-сосудистой патологией в различных популяциях.

Известно, что аллели *235T* и *174T* являются предковыми и часто встречаются среди африканских популяций (Corvol P. et al., 1999; Nakajima T. et al., 2002; Nakajima T. et al., 2004; Renner W. et al., 2005), и их одновременное наличие в генотипе ассоциировано с повышенной концентрацией *AGT* в плазме крови, но не с гипертонией или ИБС (Renner W. et al., 2005). Вероятно, такое сочетание генов давало преимущество для сохранения соли в организме, регуляции водного баланса

и артериального давления предковым популяциям, проживавшим в Африке, у которых доступ к соли был ограничен.

Полиморфизм *A1166C* гена *AGTR1* (*rs 5186*) локализован в 3'-нетранслируемой области и представляет собой замену аденина на цитозин в 1166-м нуклеотиде. В настоящем исследовании показано преобладание гомозиготного генотипа *AA* во всех изученных популяционных выборках при весьма низкой встречаемости гомозигот по мутантному аллелю *C* (табл. 2). Также отмечается идентичность распределения генотипов и аллелей в анализируемых группах.

При сравнении подгрупп алжирских берберов и арабов между собой обнаружена более высокая частота гетерозигот *AC* среди берберов (39.13%) по сравнению с алжирскими арабами (27.27%). Сходная картина наблюдалась при сравнении частот генотипов в подгруппе берберов и в объединенной группе алжирских арабов и сирийцев. Однако достоверные отличия по распределению генотипов *AA*, *AC*, *CC* были выявлены только между алжирскими арабами (69.7%, 27.27%, 3.03%, соответственно) и берберами (60.86%, 39.13%, 0%) ( $P=0.0498$ ). При сравнительном изучении частот аллелей *A* и *C* значимых отличий между исследуемыми группами и подгруппами обнаружено не было. Результаты, полученные нами в группе русских из Центральной России, соответствуют данным исследований русских, проживающих в Курске, Москве, Адыгее и славянских популяций в целом (Ушачев Д.В., 2011; Тугуз А.Р. и др., 2011; Кузнецова Т.Ю. и др., 2010). Также генетическая структура алжирской выборки по данному полиморфизму полностью совпадает с таковой у населения северо-западного Алжира. Литературные данные о распределении *A1166C* среди сирийцев отсутствуют, но полученные показатели укладываются в диапазон, характерный для европеоидов.

Как известно, полиморфизм *A1166C* оказывает влияние на экспрессию рецепторов *AGTR1*, т.к. микроРНК-155 взаимодействует с участком гена, где локализован указанный полиморфизм, модулируя при этом экспрессию рецепторов *AGTR1*. Однако при наличии мутантного аллеля *C* подобное взаимодействие отсутствует, вследствие чего увеличивается экспрессия рецепторов *AGTR1*, что приводит к патологии сердечно-сосудистой системы (Van Thiel B.S. et al., 2015; Pacurari M. et al., 2015). Ассоциация аллеля *C* с артериальной гипертензией и

ишемической болезнью сердца была обнаружена во многих популяциях (Bonnardeaux A. et al., 1994; Tired L. et al., 1994; Bayramoglu A. et al., 2015; Patnaik M. et al., 2014; Yang Y.L. et al., 2015). Носительство аллеля *C* ассоциировано с развитием хронической сердечной недостаточности у русских (Тепляков А.Т. и др., 2013) и повышает риск развития ССЗ у жителей республики Адыгея (Ашканова Т.М. и др., 2015). Однако в работе Meroufel D.N. и соавт. (2014 г.). Наличие корреляции артериальной гипертензии с полиморфизмом гена *AGTR1* среди алжирцев подтверждения не нашло, сходные результаты были получены и для африканцев (Liu DX et al., 2015).

## **2. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов эндотелиновой системы среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России**

Эндотелиновая система является одним из важнейших регуляторов деятельности сердечно-сосудистой системы. К настоящему времени выявлена вовлеченность данной системы в развитие и прогрессирование ССЗ, в связи с чем в последние годы проводится множество исследований, направленных на изучение генов данной системы и, прежде всего, эндотелина-1 и рецепторов к эндотелину-1.

В представленной работе впервые исследованы частоты полиморфизмов *Lys198Asn* гена *EDN1* и *H323H* гена *EDNRA* среди алжирской и сирийской популяций, а также, по нашим сведениям, впервые исследован полиморфизм *H323H* среди русских из Центральной России. Полученные данные представлены в таблице 3.

Согласно результатам статистического анализа, наблюдаемое распределение генотипов по полиморфизмам *Lys198Asn* и *H323H* во всех популяциях соответствует теоретически ожидаемому ( $P > 0.05$ ).

Полиморфизм *Lys198Asn* гена *EDN1* (*rs 5370*) представляет собой трансверсию G>T в 5665-м нуклеотиде, приводящую к замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в 198-м положении аминокислотной последовательности. Установлено, что алжирцы и русские значительно отличаются по частотам изучаемых генотипов ( $P=0.015$ ), однако отличия не были выявлены при сравнении русских с сирийцами ( $P=0.3681$ ) и сирийцев с алжирцами ( $P=0.0885$ ).

При сравнении берберов с алжирскими арабами и объединенной группой арабов, состоящей из алжирских арабов и сирийцев, были выявлены выраженные отличия ( $P=0.0001$  и  $P=0.0032$ , соответственно). Частоты генотипов у берберов также значительно отличались и от таковых у русских ( $P=0.0306$ ), в то время как различий между алжирскими арабами и русскими выявлено не было ( $P=0.2152$ ) (табл. 4). Таким образом, картина, полученная при сравнении алжирцев, сирийцев и русских, может быть объяснена этнической неоднородностью населения Алжира.

Таблица 3.

Встречаемость генотипов и аллелей по полиморфизмам *Lys198Asn* гена *EDN1* и *H323H* гена *EDNRA* среди алжирцев, сирийцев и русских

Генотипы и аллели		Анализируемые выборки			P		
		Алжирцы <sup>1</sup> (N= 56)	Сирийцы <sup>2</sup> (N= 50)	Русские <sup>3</sup> (N= 59)	1/2	1/3	2/3
<i>Lys198Asn</i> <i>EDN1</i>	GG	35 (62.5%)	24 (48%)	25 (42.37%)	0.1678	<b>0.04933</b>	0.5537
	GT	20 (35.71%)	23 (46%)	32 (54.24%)	0.255	<b>0.05073</b>	0.4105
	TT	1 (1.79%)	3 (6%)	2 (3.39%)	-	-	-
	G	0.80	0.71	0.70	0.4639	0.4142	0.9329
	T	0.20	0.29	0.30	0.1985	0.1573	0.8964
<i>H323H</i> <i>EDNRA</i>	TT	35 (62.5%)	29 (58%)	50 (84.75%)	0.6819	0.0667	<b>0.025</b>
	TC	12 (21.43%)	15 (30%)	9 (15.25%)	0.2321	0.3075	<b>0.028</b>
	CC	9 (16.07%)	6 (12%)	0 (0%)	0.4424	<b>0.0411</b>	<b>0.000532</b>
	T	0.73	0.73	0.92	1	0.1391	0.1391
	C	0.27	0.27	0.08	1	<b>0.00132</b>	<b>0.00132</b>

Результаты сравнительного анализа частот аллелей показали отсутствие статистически значимых отличий между сирийцами, алжирцами и русскими. Однако в подгруппе берберов наблюдается достоверно более высокая частота аллеля *G* (0,89) по сравнению с сирийцами, общей группой арабов и русскими ( $P=0.0024$ ,  $P=0.0065$ ,  $P=0.0014$ , соответственно), что свидетельствует о наличии этнических особенностей в распределении аллелей и генотипов по полиморфизму *Lys198Asn* гена *EDN1*.

Частоты аллелей и генотипов по полиморфизму *Lys198Asn* гена *EDN1* среди алжирских арабов, берберов и в общей группе арабов

Генотипы и аллели	Алжирские арабы (N=33)	Алжирские берберы (N=23)	Все арабы (N=83)
GG	16 (48.49%)	19 (82.61%)	40 (48.19)
GT	17 (51.51%)	3 (13.04%)	40 (48.19%)
TT	0 (0%)	1 (4.35%)	3 (3.62%)
G	0.74	0.89	0.72
T	0.26	0.11	0.28

Близкими к нашим популяционным выборкам оказались европейские популяции, в которых частота аллеля *T* колеблется в диапазоне 0.15-0.29. Исследований распределения данного полиморфизма среди арабов, в том числе среди алжирцев и сирийцев, ранее не проводилось.

Существуют данные, согласно которым полиморфизм *Lys198Asn* гена *EDN1* ассоциирован с высоким уровнем эндотелина-1 в плазме (Березикова Е.Н., 2014) и выступает в качестве фактора, предрасполагающего к развитию ССЗ. Также установлена взаимосвязь данного полиморфизма с индексом массы тела и уровнем АД у европейцев (Tiret L. et al., 1999) и казахов (Dzholdasbekova A.U., Gaipov A.E., 2010). Кроме того, аллель *T* был ассоциирован с легочной гипертензией у испанцев (Pousada G. et al., 2014).

Полиморфизм *H323H* гена *EDNRA* (rs5333) является результатом синонимической мутации, заключающейся в замене тимина на цитозин, при которой аминокислота гистидин в 323-м положении ЕТА-рецептора не изменяется. В настоящей работе впервые изучается распределение аллелей и генотипов по данному полиморфизму среди русских из Центральной России, алжирцев и сирийцев. Распределение генотипов по полиморфизму *H323H* среди русских достоверно отличается от такового среди алжирцев и сирийцев ( $P=0.0147$  и  $P=0.011$ , соответственно), в то время как отличий между сирийцами и алжирцами обнаружено не было ( $P=0.32$ ). При сравнении берберов с алжирскими арабами и объединенной группой арабов из Сирии и Алжира было выявлено достоверное отличие в распределения частот генотипов *TT*, *TC*, *CC* среди алжирских арабов (60.61%, 18.18%, 21.21%, соответственно) и берберов (65.22%, 26.08%, 8.7%,



соответственно) ( $P=0.0405$ ). Сравнительный анализ частот генотипов у берберов и русских также показал существование значимых отличий ( $P=0.0003$ ).

При сравнении частот аллелей по полиморфизму *H323H* гена *EDNRA* в изучаемых группах и подгруппах было выявлено, что среди русских встречаемость аллеля *T* достоверно выше, чем в других группах. Отличия между алжирцами и сирийцами отсутствует ( $P=1$ ).

Следует отметить, что популяционных исследований, касающихся полиморфизма *H323H* гена *EDNRA*, очень мало, а в рассматриваемых нами популяциях они вообще не проводились. Согласно данным NCBI, частота минорного аллеля *C* среди европеоидов колеблется в диапазоне 0.22-0.29. Полученные нами при изучении алжирцев и сирийцев результаты укладываются в этот диапазон и очень близки к соответствующему показателю у французов, который составляет 0.267 (Nicaud V. et al., 1999). Обращает на себя внимание тот факт, что у русских частота аллеля *C* значимо ниже такового у европейцев.

Поскольку существуют исследования, показавшие, что синонимический полиморфизм *H323H* повышает риск развития некоторых ССЗ, была выдвинута гипотеза, что он может влиять на сайт сплайсинга и приводить к синтезу модифицированного рецептора, либо находиться в неравновесном сцеплении с другим функциональным вариантом (Herrmann S. et al., 2001; Colombo M.G. et al., 2006; Calabro P. et al., 2012).

### **3. Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму *Leu33Pro* гена *ITGB3* тромбоцитарного рецептора фибриногена среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России**

Тромбоцитарный рецептор фибриногена участвует в обеспечении первичного гемостаза, способствуя агрегации тромбоцитов. В последние время активно проводятся исследования, направленные на изучение полиморфизма *Leu33Pro* гена *ITGB3*, при котором замена тимина на цитозин приводит к замене лейцина на пролин в 33-м положении. Обнаружено, что он ассоциирован с развитием ССЗ, и его распределение географически и этнически варьирует (Naran N.H. et al., 2008; Salem A.H. et al., 2014). Однако до настоящего времени данный полиморфный маркер не был исследован среди сирийского населения, также

крайне малочисленны сведения о его распространенности среди алжирцев. В этой связи представляется весьма актуальным изучение встречаемости данного полиморфизма среди населения Сирии и Алжира в сравнении с русскими из Центральной России.

При анализе распределения генотипов по данному полиморфизму выявлено отсутствие в изучаемых выборках отклонений от популяционного равновесия Харди—Вайнберга ( $P > 0.05$ ). Встречаемость генотипов и аллелей по данному полиморфизму в изучаемых группах представлена в таблице 5.

Таблица 5

Частоты аллелей и генотипов по полиморфизму *Leu33Pro* гена *ITGB3* среди алжирцев, сирийцев и русских

Генотипы и аллели	Анализируемая выборка			P		
	Алжирцы <sup>1</sup> (N=56)	Сирийцы <sup>2</sup> (N=50)	Русские <sup>3</sup> (N=59)	1/2	1/3	2/3
TT	32 (57.14%)	28 (56%)	41 (69.49%)	0.9146	0.2724	0.2285
TC	22 (39.29%)	22 (44%)	16 (27.12%)	0.6058	0.1353	<b>0.0453</b>
CC	2 (3.57%)	0	2 (3.39%)	-	-	-
T	0.77	0.78	0.83	0.936	0.6353	0.6935
C	0.23	0.22	0.17	0.8815	0.3428	0.4233

Установлено, что сирийцы и русские достоверно отличаются по частотам изучаемых генотипов ( $P = 0.006$ ), однако отличие по соответствующим показателям между русскими и алжирцами не оказалось статистически значимым ( $P = 0.206$ ).

Последующий анализ в подгруппах продемонстрировал достоверные отличия по встречаемости генотипов *TT*, *TC*, *CC* между алжирскими арабами (51.52%, 42.42%, 6.06%, соответственно) и берберами (65.22%, 34.78%, 0%, соответственно) ( $P = 0.012$ ), а также алжирскими арабами и русскими ( $P = 0.034$ ). Тенденция к появлению отличий отмечается при сравнении объединенной группы арабов (*TT* - 54.22%, *TC* - 43.37%, *CC* - 2.41%) и русских ( $P = 0.053$ ), а также алжирских арабов и сирийцев ( $P = 0.0539$ ).

При анализе встречаемости аллелей данного полиморфного маркера достоверных отличий между изучаемыми выборками обнаружено не было.

Таким образом, среди населения Алжира, Сирии и Центральной России частота аллеля *T* превышает встречаемость мутантного аллеля *C*. Данные, полученные нами в выборке русских, полностью соответствуют результатам

исследования, проведенного среди русских, проживающих в г. Томске (Муслимова Э.Ф., 2016). Vrouk H. и соавт. (2010) изучили распределение данного полиморфизма в разных популяционных выборках алжирцев и установили следующие частоты генотипов: *TT* – 58.06-80%; *TC* – 17.5-41.94%; *CC* – 0-4.35%, а также определили, что частота аллеля *C* может варьировать в пределах 0.113-0.207, чему соответствуют и полученные нами в подгруппах берберов и алжирских арабов результаты.

В России и, в частности, в РУДН были проведены исследования, показавшие, что полиморфизм *Leu33Pro* вовлечен в возникновение некоторых ССЗ. Так, у русских аллель *C* оказался ассоциирован с осложнениями ИБС и необходимостью более объемной и продолжительной антигипертензивной терапии у больных с дислипидемиями, страдающих от гипертензии и ИБС (Касапова Е.Н. и соавт., 2006; Мяндина Г.И. и соавт., 2014). У пациентов с острой коронарной недостаточностью, артериальной гипертензией и дислипидемиями наблюдалось более тяжелое течение гипертензии при наличии аллеля *C* (Зотова Т.Ю. и соавт., 2013). Однако исследований, направленных на выявление ассоциации данного полиморфизма с ССЗ в Алжире и Сирии не проводилось.

#### **4. Особенности распределения минорных генотипов по полиморфизмам генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *EDN1*, *EDNRA* и *ITGB3* среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России**

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к мультифакториальным, и в их формирование вовлечены различные мутации и разнообразные факторы среды. Известно, что с развитием данных болезней ассоциированы, как правило, минорные аллели рассматриваемых нами полиморфизмов. Можно полагать, что в разных популяциях и этнических группах вклад различных полиморфизмов в формирование предрасположенности к патологии сердечно-сосудистой системы варьирует. В этой связи в рамках представленной работы мы решили рассмотреть особенности распределения гомозиготных генотипов по минорным аллелям исследуемых полиморфизмов в изучаемых популяциях (рис. 1 и 2).

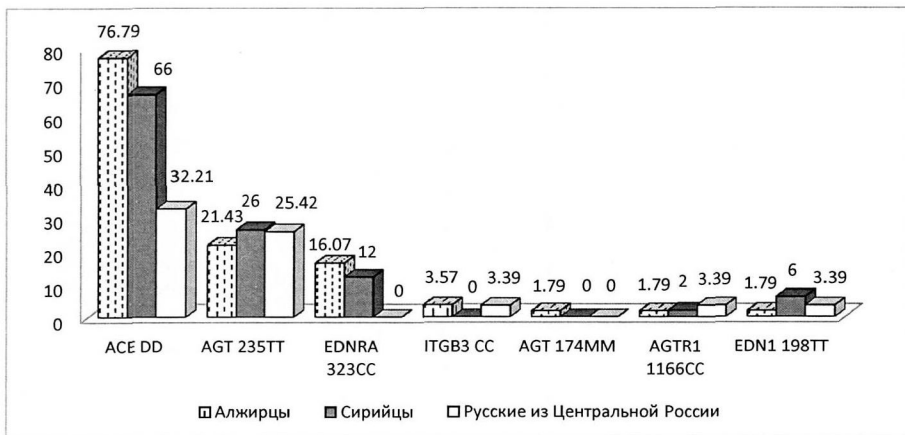


Рис.1. Встречаемость минорных генотипов по изучаемым полиморфизмам среди алжирцев, сирийцев и русских из Центральной России.

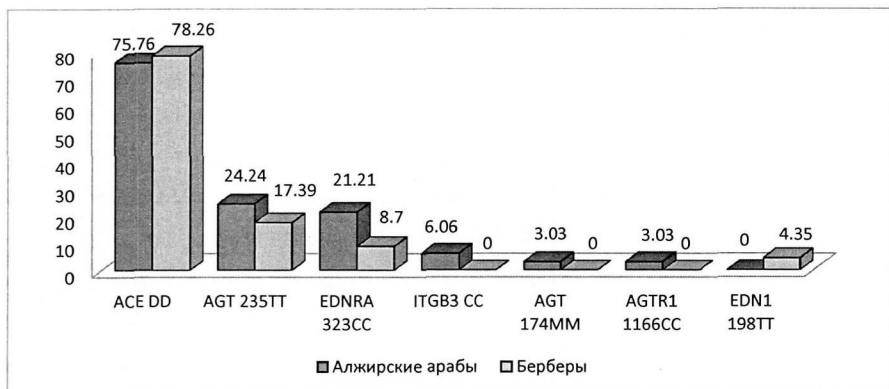


Рис. 2. Встречаемость минорных генотипов по изучаемым полиморфизмам среди алжирских арабов и берберов

Встречаемость минорных генотипов по полиморфизмам *ACE DD* и *EDNRA 323CC* среди населения Алжира и Сирии значительно выше, чем среди русских (рис.1), причем частота генотипа *DD* более чем в два раза превышает таковую у русских. Встречаемость генотипа *DD* несколько выше среди алжирцев по

сравнению с сирийцами, хотя различия и не достоверны, а также наблюдается более высокая частота генотипа *EDNI TT* у сирийцев, в то время как частоты остальных минорных генотипов более или менее сопоставимы.

При сравнении подгрупп алжирских арабов и берберов (рис. 2) видно, что распределение генотипов в них сходное, но среди арабов чаще встречаются генотипы *EDNRA 323CC* и *ITGB3 CC*, в то время как у берберов выше частота *EDNI TT*.

Таким образом, полученные в рамках настоящего исследования данные подтверждают, что генетические факторы, определяющие предрасположенность к патологии сердечно-сосудистой системы, имеют этнические и популяционные особенности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют подвести *следующие итоги:*

1. Частоты генов и генотипов по полиморфизмам генов ангиотензинового звена РААС, эндотелиновой системы и интегрина  $\beta 3$ , ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, имеют этнические особенности.
2. Аллель *D* по полиморфизму *I/D* гена *ACE* значимо чаще встречается среди населения Алжира и Сирии по сравнению с русскими из Центральной России, причем преобладают гомозиготы *DD*. У сирийцев частота гетерозигот по полиморфизму *T174M* гена ангиотензиногена ниже, чем в других группах при более высокой встречаемости гетерозигот по полиморфизму *M235T* того же гена. Среди берберов частота гетерозигот по полиморфизму *A1166C* гена рецептора 1 типа к ангиотензину II выше, чем среди арабского населения Алжира.
3. В группе берберов достоверно чаще, чем среди арабов и русских встречается аллель *G* по полиморфизму *Lys198Asn* гена эндотелина, причем преобладают гомозиготы по указанному аллелю, в то время как среди русских чаще встречаются гетерозиготы. Среди арабского населения Алжира и Сирии значимо более высока встречаемость как минорного аллеля *C* по

полиморфизму *H323H* гена ЕТА-рецептора к эндотелину-1, так и гомозигот по данному аллелю. Среди русских частота гетерозигот достоверно ниже, гомозиготы по аллелю *C* обнаружены не были.

4. Среди арабов частота гетерозигот по полиморфизму *Leu33Pro* гена интегрина  $\beta 3$  значимо выше, чем среди русских из Центральной России и берберов.
5. Генетические факторы, формирующие предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у населения арабских стран, отличаются от таковых у русских из Центральной России.

#### ***Практические рекомендации***

1. Изучение генетических основ патологии сердечно-сосудистой системы необходимо проводить с учетом популяционной и этнической принадлежности пациентов.
2. При разработке индивидуального подхода к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует учитывать генетические особенности представителей различных этнических групп.
3. Генотипирование по наиболее характерным для соответствующей этнической группы минорным аллелям, влияющим на деятельность сердечно-сосудистой системы, может оказаться полезным при формировании групп для занятий различными видами физической активности с целью достижения высоких результатов и селекции будущих элитных спортсменов.

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

1. Ait Aïssa A., Azova M.M. Prédiposition génétique aux maladies cardiovasculaires // Сборник материалов Международной научной конференции «Современная парадигма научного знания». Москва, РУДН. – 2014. – С 45-47.
2. Аит Ансса А., Азова М.М. Генетические аспекты предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям // Сборник материалов межвузовской научно-практической конференции «Проблемы профилактической и восстановительной медицины». Москва, РУДН. – 2014. – С.5-6.
3. Аит Ансса А., Азова М.М., Гигани О.О., Гигани О.Б., Альмама Н., Благонравов М.Л. Встречаемость полиморфизма A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину II и

МЕТ235ТНН гена ангиотензиногена среди арабского населения Сирии // Сборник статей международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». Пушкино. – 2015. – Т.1.- С.97-98.

4. Almama N., Ait Aissa A. Genetic predisposition of Arab students of PFUR to cardiovascular diseases // Science4health. PFUR. Moscow. – 2015. – P.25

5. Ант Анисса А., Азова М.М., Гигани О.О., Гигани О.Б., Благонравов М.Л. Встречаемость полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента среди арабского населения // Сборник материалов Международной научной конференции «Клиническая медицина-2015», г. Москва. – 2015. – С.6-9.

6. Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Гигани О.О., Ант Анисса А. Анализ полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 у представителей европеоидной расы с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома // Сборник материалов Международной научной конференции «Клиническая медицина-2015», г. Москва. – 2015. – С.10-15.

7. Ант Анисса А., Азова М.М., Гигани О.О. Встречаемость полиморфизмов M235T и T174M гена ангиотензиногена среди арабского населения Алжира // Ежемесячный научный журнал «Научный фонд «Биолог». – 2015. - №6. – С.11-13.

8. Ант Анисса А., Азова М.М., Кубанова А.П., Зотова Т.Ю. Анализ полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у представителей европеоидной расы с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома // Ежемесячный научный журнал «Научный фонд «Биолог». – 2015. - №6. – С.13-15.

9. Ант Анисса А., Груздев С.К., Альмама Н. Встречаемость полиморфизма M235T гена *AGT* среди русских Центральной России // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Агаджаньяновские чтения». Москва, РУДН.– 2016.– С.13-15.

10. Груздев С.К., Ант Анисса А., Альмама Н. Встречаемость полиморфизма Lys198Asp гена *EDN1* среди русских из центральной России // Материалы VII Международной научной конференции «Science4health: Клинические и теоретические аспекты современной медицины». Москва, РУДН. –2016. – С. 170-171.

11. Зотова Т.Ю., Кубанова А.П., Азова М.М., Ант Анисса А., Гигани О.О., Фролов В.А. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*) и гена *ITGB3* у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.–2016 – Том. 161. – N 3. – С.308-312.

12. Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Ант Анисса А., Гигани О.О. Ассоциация полиморфизма PLA1/PLA2 гена *ITGB3* с особенностями развития и клинического течения

артериальной гипертензии // Уральский медицинский журнал «Неврология» .–2016 – Vol. 137. – № 4. – С.101-105.

13. Ант Анисса А. Азова М.М., Гигани О.О., Гигани. О.Б, Благодравов М.Л. Встречаемость полиморфизма leu33рго гена *ITGB3* в выборках из популяций Алжира, Сирии и Центральной России// Аудиториум. – 2016. – V. 10. – № 2.

14. Ант Анисса А. Азова М.М., Гигани О.О., Гигани. О.Б, Благодравов М.Л. Распределение полиморфных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний - T174M гена ангиотензиногена и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину в выборках из популяций Алжира, Сирии и центральной России// Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2016. - №3. – С.9-14.

#### Список сокращений

AGT – ангиотензиноген	ИИ – ишемический инсульт
AGTR1 – рецептор типа 1 к ангиотензину II	ИМ – инфаркт миокарда
ACE – ангиотензинпревращающий фермент	ЛЖ – левый желудочек
Ang – ангиотензин	НТО – нетранслируемая область
ECE – эндотелин-превращающий фермент	ОИМ – острый инфаркт миокарда
ЕТ – эндотелин	п.н. – пара нуклеотидов
АГ – артериальная гипертензия	РААС – ренин-ангиотензин- альдостероновая система
АД – артериальное давление	СН – сердечная недостаточность
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГМК – гладкомышечные клетки	ЭГ – эссенциальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца	



## РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации Аит Ансса Амиры

### «Генетические аспекты предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у населения арабских стран»

В представленной работе изучена встречаемость полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, среди населения Алжира и Сирии в сравнении с таковой у русских из Центральной России.

Проанализирована частота полиморфизмов *I/D* гена *ACE*, *T174M* и *M235T* гена *AGT*, *A1166C* гена *AGTR1*, *Lys198Asn* гена *EDN1*, *H323H* гена *EDNRA* и *Pro33Leu* гена *ITGB3* у 165 добровольцев из Алжира, Сирии и Центральной России. Обнаружено, что частоты аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам генов ангиотензинового звена РААС, эндотелиновой системы и интегрин  $\beta_3$ , имеют этнические особенности, в связи с чем изучение генетических основ патологии сердечно-сосудистой системы необходимо проводить с учетом популяционной и этнической принадлежности пациентов.

## SUMMARY

**of the thesis «Genetic aspects of the predisposition to cardiovascular diseases in populations of Arab countries» by Ait Aissa A.**

The frequency of polymorphisms associated with cardiovascular diseases was investigated among the populations of Algeria and Syria in comparison with Russians from Central Russia.

We analyzed the frequency of the *ACE I/D*, *AGT T174M*, *AGT M235T*, *AGTR1 A1166C*, *EDN1 Lys198Asn*, *EDNRA H323H*, and *ITGB3 Pro33Leu* polymorphisms in 165 volunteers from Algeria, Syria and Central Russia. It was found that the frequency of the studied alleles and genotypes for genes of the RAAS, the endothelin system and integrin beta-3 has ethnic peculiarity. Therefore the study of the genetic basis of cardiovascular diseases should be carried out taking into consideration the ethnicity of patients.

Подписано в печать: 20.10.2016

Заказ № 05359

Объем: 1,0 п.л.

Тираж: 100 экз.

Типография "Печать!"

117342, г. Москва, ул. Островитянова, 41к1

(968) 797-96-10

[www.inprint.moscow/](http://www.inprint.moscow/)