

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. Б. Бородулин — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра биохимии, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Шевченко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Е. Н. Бычков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и наркологии, кандидат медицинских наук; **О. В. Решетько** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **А. Р. Киселев** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О. М. Посненкова** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Н. В. Железинская** — ФКУЗ Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел РФ, кандидат медицинских наук, врач УЗД ЦВМР; **А. В. Саратцев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, отдел биомедицинских исследований, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **О. Э. Лосев** — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития России, отдел инновационной деятельности, интеллектуальной собственности и внедрения, начальник, кандидат медицинских наук.

THE ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN DEVELOPMENT OF METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V. B. Borodulin — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **O. V. Shevchenko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **E. N. Bychkov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **O. V. Reshetko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **A. R. Kiselev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Doctor of Medical Science; **O. M. Posnenkova** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **N. V. Zhelezinskaya** — Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Candidate of Medical Science; **A. V. Sarattsev** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Research, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **O. E. Losev** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Innovations, Intellectual Property and Introduction, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 15.05.2012.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Бородулин В. Б., Шевченко О. В., Бычков Е. Н., Решетько О. В., Киселев А. Р., Посненкова О. М., Железинская Н. В., Саратцев А. В., Лосев О. Э. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 751–756.

Изучение молекулярно-генетических маркеров эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) позволит приблизиться к пониманию патологических механизмов, лежащих в основе этого заболевания, и создать в будущем «генетический паспорт» для каждого пациента. *Цель:* изучение генетических маркеров 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), участвующей в метаболизме гомоцистеина, и N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2), обеспечивающей процесс превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А. *Материал и методы.* Обследованы 160 больных эссенциальной АГ 1–3-й стадий европеоидной расы (57,5% жен.) в возрасте 20–59 лет. Изучали полиморфизм генов MTHFR и NAT2 в ДНК лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Результаты. Показано, что среди больных АГ 1-й стадии чаще ($p < 0,05$) встречаются «медленные ацетиляторы» (гомозиготы по мутантному варианту гена NAT2). Выявлена зависимость стадии АГ от наличия мутантных аллелей Т (гетеро- и гомозиготный варианты) в 677-м нуклеotide гена MTHFR ($r = 0,40$, $p < 0,001$). *Заключение.* Обнаружены закономерности распределения полиморфных вариантов генов MTHFR и NAT2 у больных АГ в зависимости от стадии течения заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические процессы, генетические маркеры.

Borodulin V. B., Shevchenko O. V., Bychkov E. N., Reshetko O. V., Kiselev A. R., Posnenkova O. M., Zhelezinskaja N. V., Sarattsev A. V., Losev O. E. The role of genetic mutations in development of metabolic disturbances in patients with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 751–756.

The article stresses on the study of molecular markers of essential arterial hypertension providing insight into the pathological mechanisms underlying the disease and creation of «genetic passport» for every patient in the future. *Objective:* To study genetic markers of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), involved in the metabolism of homocysteine, and N-acetyltransferase 2 (NAT2), ensuring the process of transformation of acetyl-CoA to acetoacetyl-coenzyme A. *Methods:* The study involved 160 patients with essential hypertension I–III stages Caucasian (57.5% female.) aged 20–59 years. MTHFR gene polymorphisms and NAT2 in DNA of peripheral blood leukocytes were studied using a set of Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). *Results:* It was shown that «slow acetylators» (homozygous for a mutant version of the gene NAT2) were more frequently ($p < 0.05$) determined among patients with hypertension stage 1. It was also revealed the dependence on the presence of hypertension stage mutant allele T (hetero- and homozygous variants) in 677 nucleotide gene MTHFR ($r = 0,40$, $p < 0.001$). *Conclusions:* The regularities of the distribution of polymorphic variants of MTHFR and NAT2 gene were found out in hypertensive patients according to the stage of the disease.

Key words: arterial hypertension, metabolic processes, genetic markers.

Введение. Изучение генетических полиморфизмов открывает большие перспективы в более

глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ). К патофизиологическим факторам развития АГ принадлежат: гиперактивность симпатoadrenalовой системы в ответ на физический и эмоциональный стресс, гиперсекреция гуморальных медиаторов,

Ответственный автор: Шевченко Ольга Валерьевна.
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 669840.
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

которые задерживают экскрецию ионов Na^+ ; длительное повышенное потребление соли, увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; дефект синтеза вазодилаторов (простаглицлины, оксид азота); изменение функционирования калликреин-кининовой системы, нарушение функции резистивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, сахарный диабет, резистентность к инсулину и ожирение [1]. Единение патогенеза эссенциальной АГ, сахарного диабета, атеросклероза, ожирения и метаболического синдрома станет более ясным, если к биохимическим параметрам данных состояний добавить молекулярно-генетические маркеры основных метаболических процессов и изучить их в комплексе.

В патогенезе и развитии осложнений АГ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным.

При рассмотрении белкового обмена обращает на себя внимания полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), имеющий важное значение в обмене гомоцистеина. Реакция, катализируемая MTHFR, является ключевым регулирующим звеном в метаболизме фолатов и важным звеном при образовании метионина из гомоцистеина. Гомоцистеин — метаболит, оказывающий одновременно атерогенное и тромбоваскулярное действие. Известны несколько путей участия гомоцистеина в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладкомышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов, активизируется рост атеросклеротических бляшек. Гомоцистеин, как и другие тиоловые соединения, обладает прооксидантной активностью, благодаря наличию в структуре —SH групп. Теория оксидативного повреждения сосудов в условиях гипергомоцистеинемии наиболее изучена. Антиоксиданты эффективно блокируют развитие дисфункции эндотелия при гипергомоцистеинемии, что подтверждает патогенетическую роль оксидативного повреждения гомоцистеином. Наличие оксидативного стресса проявляется увеличением концентрации малонового диальдегида, что отражает усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток и снижение антиоксидантной способности плазмы крови. В результате окисления сульфгидрильных групп гомоцистеина образуются перекисные ионы и перекись водорода, что приводит к нарушению сосудорасширяющей функции эндотелия и образованию окисленных липопротеинов плазмы крови [2]. Перекисные радикалы $\text{O}_2^{\cdot-}$, образующиеся при аутоокислении гомоцистеина, могут переводить оксид азота (NO) в форму пероксинитрила ONOO^{\cdot} , не обладающую вазодилатирующими свойствами (рис. 1). Гомоцистеин понижает биодоступность NO двумя путями: нарушая синтез за счет ингибирования ферментов NO-синтаз и нарушая активность NO [3, 4].

Углеводный обмен осуществляется по аэробному или анаэробному пути. В результате аэробного обмена образуется пируват, принимающий участие в синтезе митохондриального ацетил-коэнзима А. Последний окисляется до углекислого газа и воды с выделением АТФ. Из цистеина образуется пируват, участвующий в процессах глюконеогенеза. Лактат, образующийся из пирувата по анаэробному пути, также участвует в процессах глюконеогенеза. Основ-

ной путь метаболизма пирувата — превращение в цитозольный ацетил-коэнзим А.

Нарушения липидного обмена считаются одним из наиболее важных факторов развития атеросклероза. Обмен холестерина чрезвычайно сложен: только для его синтеза необходимо осуществление около ста последовательных реакций, основными из которых являются: превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту, образование изопентенилдифосфата, образование сквалена, циклизация сквалена в холестерин. Ацетил-коэнзим А — макроэргический продукт конденсации коэнзима А с уксусной кислотой, именно в форме ацетил-коэнзима А уксусная кислота участвует в синтезе холестерина. Кофермент А — кофермент ацетилирования; принимает участие в реакциях переноса ацильных групп.

Процесс превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А обеспечивается ферментом N-ацетилтрансферазой и может быть зависим от аллельных вариантов гена NAT (см. рис. 1). Существуют две разновидности N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза-1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2). NAT1 и NAT2 являются близкими по первичной структуре (79–95% гомологии аминокислотной последовательности, в зависимости от вида). Гены NAT хотя и расположены на одной хромосоме, но регулируются независимо друг от друга [5, 6].

Полиморфизм NAT2 фенотипически проявляется наличием в популяции людей с «быстрым» и «медленным» типом ацетилирования, при этом у представителей европеоидной расы частота «медленных» ацетиляторов составляет 40–60% [7]. Известно около 20 мутантных аллелей гена NAT2, все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу и приводят к «медленному» ацетилированию. Для европеоидной популяции самыми распространенными мутантными аллелями являются NAT2*5B и NAT2*6A. Оба аллеля составляют до 70–75% всех аллелей NAT2 и около 95% всех мутантных аллелей у русских, японцев и испанцев. Частота встречаемости NAT2*5B у представителей европеоидной популяции составляет 40–45%, NAT2*6A — 25–30% [7–9].

Цель: исследовать полиморфизм генов, ответственных за энзиматическую активность ферментов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы и N-ацетилтрансферазы в популяции больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Методы. Группу обследуемых составили 160 больных эссенциальной АГ 1–3-й стадий европеоидной расы (92 женщины и 68 мужчин) в возрасте от 20 до 59 лет, проходящих клинико-инструментальное обследование в кардиологическом стационаре. Пациенты по стадиям АГ были разделены на три группы в зависимости от стадии течения заболевания: 1-я стадия (54 человека); 2-я стадия (50 человек); 3-я стадия (56 человек).

Диагноз АГ устанавливался до включения в исследование на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины заболевания, факторов риска, данных клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, согласно рекомендации ВНОК 2010 г. Всем больным проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиография (цифровой электрокардиограф VSD-804 фирмы «Волжские передовые технологии», Россия), доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens), определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips — IP

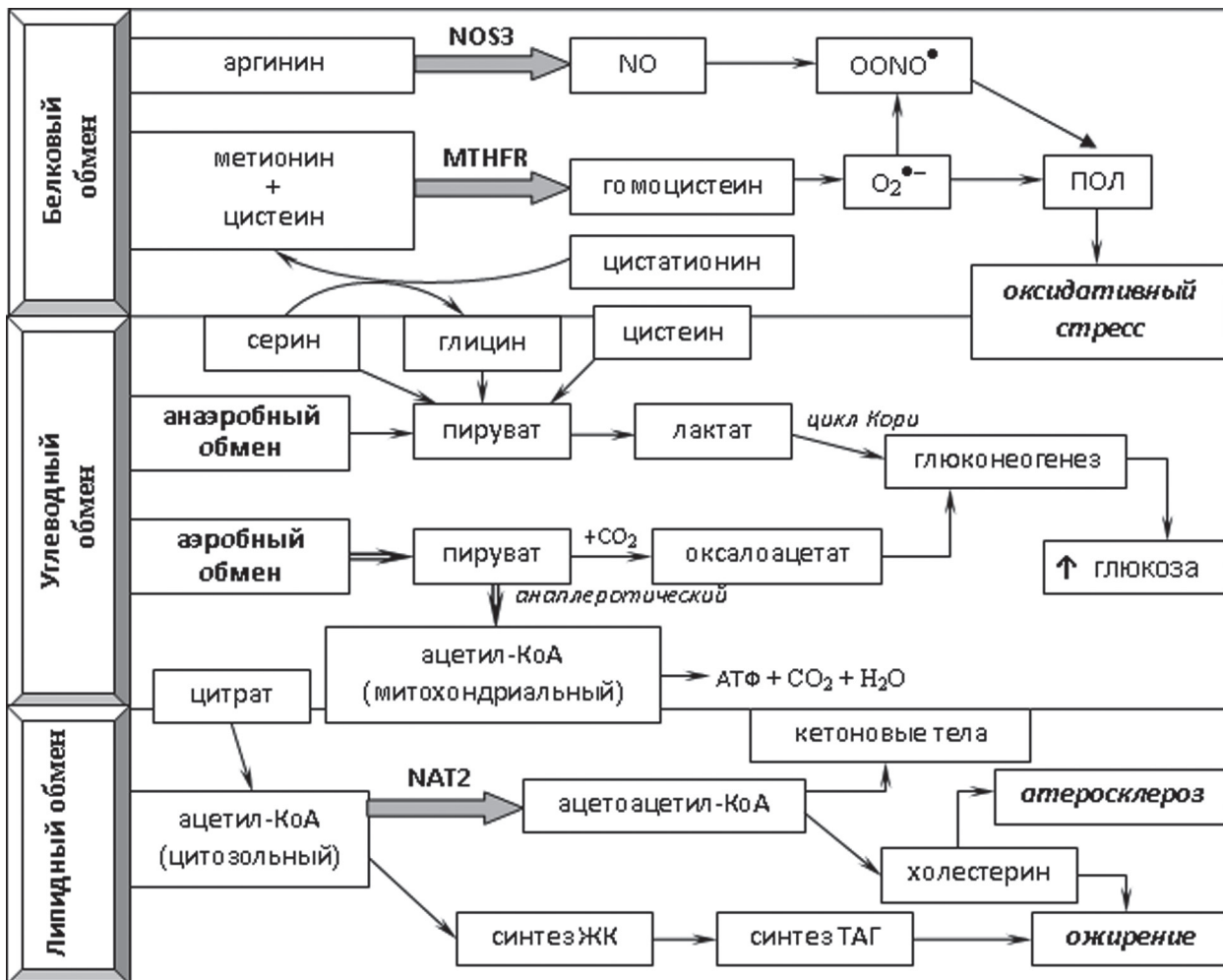


Рис. 1. Метаболические процессы, указывающие на вероятность развития артериальной гипертензии
 Примечание: NOS3 – NO-синтаза III типа; MTHFR – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, NAT2 – N-ацетилтрансфераза-2; ONOO• – пероксинитрил, ПОЛ – перекисное окисление липидов; ТАГ – триацилглицерол; ЖК – жирные кислоты; ацетил-КоА – ацетил- коэнзим А.

(США), определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии), суточный мониторинг артериального давления (АД), офисное измерение АД по методу Короткова.

В качестве биологического материала для генетических исследований использовалась периферическая кровь. Весь материал был собран с соблюдением процедуры информированного согласия пациентов. Забор крови у каждого из пациентов выполнялся однократно. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Биочипы — массивы ячеек, содержащих различные молекулярные зонды. Биочипы изготовлены методом фотоиндуцируемой совместной полимеризации олигонуклеотидов и компонентов акриламидного геля. Гелевые ячейки микрочипа полусферической формы химически пришиты к твердой поверхности, в каждой ячейке иммобилизованы молекулы зонда одного типа. Зонды нанесены на поверхность микрочипа в определенной последовательности, размер ячеек составляет 150 мкм. Проведение по-

лимеразной цепной реакции осуществлялось в два этапа с добавлением праймеров, специфичных к исследуемым генам. Флуоресцентное мечение продукта полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили на втором этапе реакции с помощью красителя пентаметинового ряда. При этом праймер, содержащий флуоресцентную метку, добавляли в ПЦР-смесь в более высокой концентрации, чем немеченый праймер, таким образом, чтобы преимущественно нарабатывалась одна меченая цепь. В процессе дальнейшей гибридизации на биочипе происходило специфическое взаимодействие молекул-зондов и молекулы-мишени по принципу комплементарности. Гибридизационную смесь полностью денатурировали в течение 5 минут при 95°C, охлаждали во льду, наносили на биочип и инкубировали в течение 10–12 часов при 37°C. После завершения инкубации и удаления гибридизационной смеси поверхность биочипа высушивалась сжатым воздухом, проводилась регистрация флуоресцентных сигналов с помощью портативного анализатора, снабженного программным обеспечением Imagerwer (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия). Картина гибридизации представляет собой распределение сигналов флуоресценции, наиболее ярких в точках специфического связывания зонда и мишени. Метод использования ДНК-чипов высокоинформати-

вен, позволяет анализировать до 50 полиморфных вариантов генов с точностью более 99%. Возможность изучения полиморфизмов генов на чипах в ходе исследования предоставлена ООО «Геночип» г. Саратов.

В процессе гибридизации происходит специфическое взаимодействие молекул-зондов и молекулы-мишени по принципу комплементарности. Для того чтобы выявить возникающие в ходе гибридизации стабильные структуры и определить, с каким зондом произошло взаимодействие, молекулы-мишени предварительно метят флуоресцентным красителем. Таким образом, картина гибридизации представляет собой картину распределения флуоресцентных сигналов, наиболее ярких в точках специфического связывания зонда и мишени.

С помощью метода ДНК-чипов в нашей работе оценивался полиморфизм генов, ответственных за энзиматическую активность ферментов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы и N-ацетилтрансферазы.

Изучалась распространенность следующих гомозиготных мутаций гена NAT2, приводящих к «медленному» ацетилированию: NAT2*5A, 341T→C; NAT2*5B 481C→T; NAT2*6A, 282C→T; NAT2*6B 590G→A; NAT2*7B, 857G→A.

К увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови ведет мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Это приводит к структурным изменениям фермента метилентетрагидрофолатредуктазы: аланин замещается валином, изменяются каталитические свойства фермента. При гетерозиготной мутации этого гена происходит замена цитозина на тимин в 677-м нуклеотиде (мутация С677Т). Генотип ТТ является мутантным, СС — немутантным («дикий» тип), СТ — гетерозиготным (рис. 2).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета Statistica 6.1. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат. Зависимости показателей оценивали на основе корреляции R Спирмена.

Результаты. С помощью «фармакогенетического» биочипа определен полиморфизм генов, ответствен-

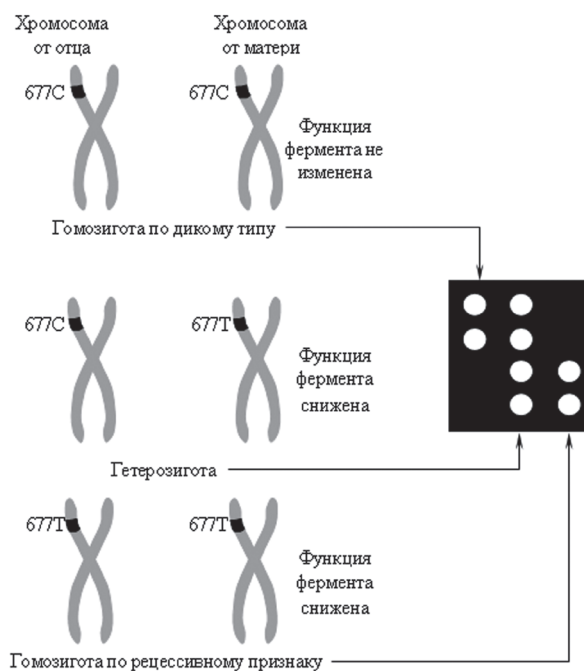


Рис. 2. Полиморфизмы 677-го нуклеотида гена MTHFR на родительских хромосомах: С677С – «дикий» тип, С677Т – гетерозигота, Т677Т – гомозигота по рецессивному признаку

ных за метаболические превращения гомоцистеина и ацетил-коэнзима А (MTHFR, NAT2*5A, NAT2*5B, NAT2*6A, NAT2*6B, NAT2*7B). Приведено распределение генетического полиморфизма по стадиям заболевания в популяции больных АГ (табл. 1, 2).

В исследовании оценивались мутации гена NAT2 (341T→C, 481C→T, 282C→T, 590G→A, 857G→A), приводящие к «медленному» ацетилированию (см. табл. 1). Среди больных АГ 1-й стадии достоверно чаще, относительно пациентов с 2-й и 3-й стадиями заболевания, встречались «медленные ацетилаторы» (гомозиготы по мутантному варианту гена NAT2), об-

Таблица 1

Распределение гомозиготных мутаций наиболее распространенных аллелей NAT2, приводящих к «медленному» ацетилированию, у больных АГ 1-3-й стадий

Стадии АГ	NAT2*5A 341T→C	NAT2*5B 481C→T	NAT2*6A,282C→T	NAT2*6B 590G→A	NAT2*7B 857G→A
1-я (n=54)	14 (25,9%)	17 (31,5%)	23 (42,6%)	26 (48,1%)	11 (20,4%)
2-я (n=50)	8 (16,0%)	10 (20,0%)	11 (22,0%)*	8 (16,0%)*	2 (4,0%)*
3-я (n=56)	6 (10,7%)*	10 (17,9%)	3 (5,4%)**	7 (12,5%)*	2 (3,6%)*

Примечание: данные представлены в виде n (%). Частота встречаемости генотипов (%) рассчитана от общего числа наблюдений в каждой из групп пациентов; * – статистически значимые (p<0,05) различия с группой больных АГ 1-й стадии; + – статистически значимые (p<0,05) различия с группой больных АГ 2-й стадии.

Таблица 2

Распределение полиморфных вариантов 677-го нуклеотида гена MTHFR у больных АГ 1-3-й стадий

Вариант генотипа	Общая группа (n=160)	АГ 1-я стадии (n=54)	АГ 2-я стадии (n=50)	АГ 3-я стадии (n=56)
СС, n (%)	62 (38,8%)	34 (63,0%)	18 (36,0%)*	10 (17,9%)**
СТ, n (%)	51 (31,9%)	14 (25,9%)	16 (32,0%)	21 (37,5%)
ТТ, n (%)	57 (35,6%)	6 (11,1%)	16 (32,0%)*	25 (44,6%)*

Примечание: Частота встречаемости генотипов в процентах (%) рассчитана от общего числа наблюдений в каждой из групп пациентов; СС – гомозиготное носительство аллеля С полиморфизма 677-го нуклеотида гена MTHFR; СТ – гетерозиготное носительство аллеля Т; ТТ – гомозиготное носительство аллеля Т; * – статистически значимые (p<0,05) различия с группой больных АГ 1-й стадии; + – статистически значимые (p<0,05) различия с группой больных АГ 2-й стадии.

условленные практически всеми изучаемыми типами мутаций гена, кроме [NAT2*5B, 481C→T] (см. табл. 2):

— NAT2*5A, 341T→C ($p=0,22$ и $p=0,041$ соответственно); обращаем внимание, что различия по данной мутации с больными АГ 2-й стадии статистически незначимы);

— NAT2*6A, 282C→T ($p=0,027$ и $p<0,0001$ соответственно);

— NAT2*6B, 590G→A ($p=0,0007$ и $p=0,0001$ соответственно);

— NAT2*7B, 857G→A ($p=0,013$ и $p=0,008$ соответственно).

Сравнивая группы пациентов с АГ 2-й и 3-й стадий, удалось выявить статистически значимые различия по частоте встречаемости [NAT2*6A, 282C→T] мутации гена NAT2 ($p=0,013$), обуславливающей «медленное» ацетилирование (см. табл. 1).

Анализ полиморфизма в 677 нуклеотиде гена MTHFR показал, что в 57 образцах (35,6% образцов ДНК в общей группе) определен мутантный генотип ТТ. Гетерозиготы и гомозиготы по немутантному аллелю С распределились следующим образом: гомозиготное носительство (генотип СС) присутствовало у 62 пациентов (38,8% от общей группы); гетерозиготное носительство (генотип СТ) — у 51 пациента (31,9% от общей группы) (см. табл. 2). Выявлено, что группы больных АГ 2-й и 3-й стадии сопоставимы по частоте встречаемости у них генотипа ТТ ($p=0,19$), тогда как при 1-й стадии АГ частота встречаемости данного генотипа статистически значимо ниже ($p=0,01$ и $p=0,0002$ соответственно) (см. табл. 2). Частота встречаемости генотипа СТ была сопоставима ($p>0,05$) во всех исследуемых группах больных АГ. Генотип СС достоверно чаще наблюдался у больных АГ 1-й стадии ($p=0,007$ и $p<0,0001$ при сравнении с АГ 2-й и 3-й степени соответственно). Отметим, что различия в частоте встречаемости генотипа СС между больными АГ 2-й и 3-й стадий также статистически значимы ($p=0,037$), при этом наиболее редко встречается данный генотип при 3-й стадии АГ (см. табл. 2).

Установлена статистически значимая средней силы зависимость стадии АГ от наличия мутантных аллелей Т (гетеро- и гомозиготный варианты) в 677-м нуклеотиде гена MTHFR ($r=0,40$, $p<0,001$).

Обсуждение. В нашем исследовании показано, что среди больных АГ 1-й стадии достоверно чаще встречаются индивиды с аллелями гена NAT2, обуславливающими «медленный вариант ацетилирования». Наиболее часто встречаются гомозиготные варианты генотипа 282C→T аллельного варианта NAT2*6A и 590 G→A аллельного варианта NAT2*6B. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что «медленные» аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента N-ацетилтрансферазы, замедляя тем самым реакцию превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А и нарушая всю многоэтапную цепь синтеза холестерина.

В результате мутации в 677-м нуклеотиде (мутация С677Т) фермент MTHFR становится термолabileм, снижается его удельная активность, нарушается реметилирование гомоцистеина в метионин. По нашим данным, не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости типа С677Т мутации гена MTHFR у больных АГ разных стадий, однако можно отметить недостоверную тенденцию к увеличению частоты встречаемости по мере повышения стадии течения заболевания (см. табл. 2).

Кроме того, нами показана высокая распространенность гомозиготного носительства мутантного аллеля Т гена MTHFR (генотип ТТ), детерминирующего сниженную энзиматическую активность 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы у больных АГ, что свидетельствует о нарушении обмена метионина у данной категории пациентов. В работах последних лет рядом авторов было показано, что у пациентов с мутацией гена MTHFR (особенно гомозигот с генотипом ТТ) уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с генотипом СС. Выявлено, что у людей с такой мутацией повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, атеросклероза, поздних осложнений беременности и др. [10].

Мы полагаем, что наличие того или иного полиморфного варианта гена MTHFR по 677-му нуклеотиду оказывает непосредственное влияние на тяжесть течения АГ. В частности, отсутствие мутаций на уровне данного нуклеотида (генотип СС) у большинства пациентов способствует более «мягкому» течению заболевания с отсутствием поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, появление которых в той или иной мере ассоциируется с выявлением мутантного аллеля Т данного гена (генотипы СТ и ТТ).

Необходимо отметить, что методика изучения генетического полиморфизма на основе ДНК-биочипов предполагает в перспективе внедрение на матрицу биочипа новых зондов для определения малоизученных генетических маркеров, участвующих в основных метаболических процессах, что облегчит понимание многих патогенетических процессов при АГ.

Заключение. Описанные в работе молекулярно-генетические маркеры метаболических процессов вовлечены в регуляцию артериального давления. В популяции больных АГ имеется закономерность распределения полиморфизмов генов, ответственных за активность ферментов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующей в метаболизме гомоцистеина, и N-ацетилтрансферазы, обеспечивающей процесс превращения ацетил-коэнзима А в ацетоацетил-коэнзим А. Мутации этих генов при определенных условиях могут влиять на течение АГ. Дальнейшее изучение генетических маркеров белкового, углеводного и жирового обменов существенно облегчит понимание патогенеза заболевания и подбор фармакологических препаратов для лечения артериальной гипертензии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования О.В. Шевченко и не имеет коммерческой заинтересованности физических или юридических лиц.

Библиографический список

1. Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2003. Т. 139. С. 761–776.
2. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Atherosclerosis and Thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1999. Т. 81. С. 165–176.
3. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // *J. Clin. Invest.* 1996. № 98. P. 5–6.
4. Хубутя М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004. 272 с.
5. Hein D. W., Doll M. A., Fretland A. J. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000. Т. 1, № 9. P. 29–42.
6. Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. Nomenclature for N-acetyltransferases // *Pharmacogenetics.* 1995. Т. 1, № 5. С. 1–17.

7. Сулейманов С. Ш. Особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков в адаптивных реакциях и патологии малочисленных народов Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1997. 47 с.

8. Evans D.A. P. N-acetyltransferase // *Pharm. Therap.* 1989. T. 42. С. 157–234.

9. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека / И. В. Голденкова-Павлова, С. А. Брускин, Р. М. Абдеев [и др.] // *Генетика: журнал Российской академии наук.* 2006. Т. 42, № 8. С. 1143–1150.

10. Heux S., Morin F., Lea R. A. The methyltetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians // *Hypertens. Res.* 2004. Vol. 27, № 9. P. 663–667.

Translit

1. Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2003. T. 139. S. 761–176.

2. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Atherosclerosis and Thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1999. T. 81. S. 165–176.

3. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // *J. Clin. Invest.* 1996. № 98. P. 5–6.

4. Hubutija M. Sh., Shevchenko O. P. Gomocistein pri koronarnoj bolezni serdca i serdechnogo transplantata. M.: Reafarm, 2004. 272 s.

5. Hein D. W., Doll M. A., Fretland A. J. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000. T. 1, № 9. R. 29–42.

6. Vatsis K. P., Weber W. W., Bell D. A. Nomenclature for N-acetyltransferases // *Pharmacogenetics.* 1995. T. 1, № 5. S. 1–17.

7. Sulejmanov S. Sh. Osobnosti funkcionirovanija sistemy biotransformacii ksenobiotikov v adaptivnyh reakcijah i patologii malochislennyh narodov Krajnego Severa: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 1997. 47 s.

8. Evans D. A. P. N-acetyltransferase // *Pharm. Therap.* 1989. T. 42. S. 157–234.

9. Sravnitel'nyj analiz rezul'tatov fenotipirovanija i genotipirovanija po polimorfizmu N-acetilirovanija u cheloveka / I. V. Goldenkova-Pavlova, S. A. Bruskin, R. M. Abdeev [i dr.] // *Genetika: zhurnal Rossijskoj akademii nauk.* 2006. T. 42, № 8. S. 1143–1150.

10. Heux S., Morin F., Lea R. A. The methyltetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians // *Hypertens. Res.* 2004. Vol. 27, № 9. P. 663–667.

УДК 616.12–005.4:616.127]–085–089–036.8 (045)

Обзор

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР)

М. С. Синькеев — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ординатор; **Ю. И. Скворцов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **О. А. Михайленко** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ординатор.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION METHODS FOR ISCHEMIC HEART DISEASE (REVIEW)

M. S. Sinkeev — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Attending Physician*; **Yu. I. Skvortsov** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science*; **O. A. Mikhailenko** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Attending Physician.*

Дата поступления — 30.01.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Синькеев М. С., Скворцов Ю. И., Михайленко О. А. Сравнительный анализ эффективности методов реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012. Т. 8, № 3. С. 756–764.

Обзор литературы посвящен сравнительному анализу клинических исследований эффективности и частоты осложнений после применения хирургического и медикаментозного методов лечения ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, реваскуляризация.

Sinkeev M. S., Skvortsov Yu. I., Mikhailenko O. A. Comparative analysis of myocardial revascularization methods for ischemic heart disease (review) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012. Vol. 8, № 3. P. 756–764.

The review of literature is devoted to the comparative analysis of clinical researches of efficiency and frequency of complications after application of surgical and medicamentous methods of treatment of coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease, myocardial infarction, revascularization.

Несмотря на значительные успехи современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности работоспособного населения ведущих стран мира. Так, в Европе прирост новых случаев стенокардии напряжения ежегодно составляет 0,5% населения в возрасте старше 40 лет. По данным Европейского кардиологического общества, смертность от ишемической болезни сердца в нашей стране оказалась наивысшей в Европе, как среди лиц в возрас-

те от 35 до 65 лет, так и среди лиц старше 65 лет. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России на долю ИБС приходится 55% [1]. В лечении больных ИБС в настоящее время, помимо медикаментозного лечения, широко используется хирургическая реваскуляризация миокарда.

Появление и развитие хирургической техники лечения ишемической болезни сердца путём реваскуляризации миокарда относят к наиболее значимым и распространенным медицинским достижениям XX в. Разработка этих методов приобрела особую актуальность вследствие пандемии ИБС и сердечной недостаточности ишемического генеза. Получили распро-

Ответственный автор — Синькеев Михаил Сергеевич.
Адрес: 410001, г. Саратов, ул. Шелковичная, 68/82, кв. 178.
Тел.: 8-917-215-24-89.
E-mail: Sinkeev@gmail.com