

# АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ МОДИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.Н. Кучер<sup>1,2</sup>, доктор биологических наук, профессор, С.В. Буйкин<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, Н.П. Бабушкина<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, К.В. Пузырев<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук, А.А. Гарганеева<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, В.М. Шипулин<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, В.П. Пузырев<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, академик РАН

<sup>1</sup>НИИ медицинской генетики Сибирского отделения РАН,  
Российская Федерация, 634050, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, д. 36;

<sup>3</sup>НИИ кардиологии Сибирского отделения РАН,  
Российская Федерация, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

E-mail: stepan.buikin@medgenetics.ru

**Введение.** Изучение генетической компоненты предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) относят к числу приоритетных направлений изучения ее этиологических факторов.

**Цель исследования.** Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов модификации артериального давления (АД) и генов регуляции иммунного ответа с ИБС.

**Методы.** С использованием ПЦР-ПДФ-анализа охарактеризована изменчивость 22 функционально значимых полиморфных вариантов 15 генов (ADRB2, NOS3, ACE, AGTR1, GNB3, IL4, IL4R, IL12A, IL12B, IL12RB1, LTA, TNF, TNFRSF1B, IFNG и IFNGR2) в выборке больных ИБС и контрольной группы.

**Результаты.** К категории предрасполагающих к ИБС отнесены генотип ТТ по rs4291 гена ACE (ОШ=5,26) и GG по rs1061622 гена TNFRSF1B (отношение шансов – ОШ=6,63) – в обоих случаях реализуется рецессивная модель предрасположенности; а также СТ и ТТ по rs5443 гена GNB3 (ОШ=1,80) – в данном случае реализуется аддитивная модель предрасположенности к ИБС. Согласно величинам значений ОШ к категории неблагоприятных в отношении ИБС отнесены сочетания генотипов ТТ (rs4291) и GG (rs4343) гена ACE (ОШ=5,94), AG (rs909253) гена LTA и GG (rs1800629) гена TNF (ОШ=2,37); а к категории протективных – сочетания генотипов CC (rs3746190) и AG (rs11575926) гена IL12RB1 (ОШ=0,11) и CC (rs2070744) и AB(VNTR) гена NOS3 (ОШ=0,34).

**Заключение.** Установлены статистически значимые различия между больными ИБС и популяционной выборкой по частоте аллелей и генотипов для rs4291 (ACE), rs1061622 (TNFRSF1B) и rs5443 (GNB3), по сочетаниям генотипов для замен в генах ACE, NOS3, TNF/LTA, IL12RB1 и частоте гаплотипов (TNF/LTA).

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца

## ASSOCIATION ANALYSIS OF POLYMORPHISM IN MODIFYING GENES FOR BLOOD PRESSURE AND GENES FOR IMMUNE RESPONSE REGULATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

A.N. Kucher<sup>1,2</sup>, S.V. Buikin<sup>1</sup>, N.P. Babuschkina<sup>1</sup>, K.V. Puzyrev<sup>1</sup>, A.A. Garganeeva<sup>3</sup>, V.M. Schipulin<sup>3</sup>, V.P. Puzyrev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research institute of medical genetics of Siberian branch of the RAMS, Naberezhnaja reki Uschayki, 10, Tomsk, 634050, Russian Federation;

<sup>2</sup>Tomsk State University, Lenina prospect, 36, Tomsk, 634050, Russian Federation;

<sup>3</sup>Research institute of cardiology of Siberian branch of the RAMS, Kievskaja street, 111a, Tomsk, 634012, Russian Federation

**Introduction.** Genetic predispose to coronary heart disease (CHD) are the priority directions in the study of etiological factors this condition.

**The aim of the study.** Association analysis of polymorphism in modifying genes for blood pressure and genes for immune response regulation with ischemic heart disease

**Methods.** Using PCR-RFLP analysis we studied 22 functional SNP in 15 genes (ADRB2, NOS3, ACE, AGTR1, GNB3, IL4, IL4R, IL12A, IL12B, IL12RB1, LTA, TNF, TNFRSF1B, IFNG и IFNGR2) in ischemic heart disease patients.

**Results.** Genotypes TT of rs4291 in ACE, (OR=5,26), GG of rs1061622 in TNFRSF1B (OR=6,63) (recessive model) and CT и TT of rs5443 in GNB3 (OR=1,80) (additive model) have risk effect for ischemic heart disease. Combinations of genotypes TT (rs4291) and GG (rs4343) in ACE (OR=5,94), AG (rs909253) in LTA and GG (rs1800629) in TNF (OR=2,37) are predisposing for IHD; CC (rs3746190) and AG (rs11575926) in IL12RB1 (OR=0,11), CC(rs2070744) and AB(VNTR) in NOS3 (OR=0,34) are protective for IHD.

**Conclusion.** Associations with the disease were detected for allele and genotype frequencies of rs4291 (ACE), rs1061622 (TNFRSF1B) и rs5443 (GNB3), combinations of genotypes for genes ACE, NOS3, TNF/LTA, IL12RB1 and for haplotype frequencies of TNF/LTA.

**Key words:** genetic polymorphism, cardiovascular disease, ischemic heart disease

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – широко распространенное прогрессирующее заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС) – активно исследуется с точки зрения выявления этиологических факторов. К числу приоритетных направлений в данной области относится изучение генетической компоненты в структуре предрасположенности к ИБС [1]. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных работ, в которых с использованием различных подходов (анализ генов-кандидатов, полногеномные ассоциативные исследования, метаанализ) выявлены многочисленные гены, ассоциированные с заболеваниями ССС, в том числе – с ИБС и клинически значимыми для данной патологии показателями [2, 3]. У человека для заболеваний ССС таких генов известно >1000; для ИБС – >100, но потенциально их число может быть еще больше, так как с фенотипами сердечно-сосудистой системы мыши ассоциированы >5 тыс. генов [4]. В полном соответствии с полиэтиологичностью ИБС ассоциированные с этим заболеванием гены задействованы в различных физиологических процессах, в том числе в метаболизме липидов, углеводов, иммунном ответе, гомеостазе свертывающей системы крови и т.д. Среди них особый интерес вызывают гены, продукты которых участвуют в регуляции АД, атерогенеза и т.д. Воспалительные процессы также играют важную роль

в патогенезе заболеваний ССС, и в настоящее время уже имеются данные, свидетельствующие о вовлеченности генов регуляции иммунного ответа в формирование предрасположенности к ИБС. Однако вне зависимости от привлеченных к исследованию генетических маркеров, как и для других многофакторных заболеваний, результаты ассоциативных исследований с ИБС противоречивы, и для многих генов отмечались лишь в единичных исследованиях.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциаций полиморфных вариантов выбранных генов с ИБС. Для удобства представления результатов и их обсуждения выбранные гены были условно обозначены как «гены модификации АД» и «гены регуляции иммунного ответа».

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа больных ИБС была сформирована на базе НИИ кардиологии СО РАН (Томск) и включала 149 человек (129 мужчин и 20 женщин; средний возраст – 53,5 года). У всех больных ИБС наблюдались эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия, 137 (92%) пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у остальных зарегистрирован стенозирующий атеросклероз; у 17 обследованных был диагностирован сахарный диабет типа 2. В качестве

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБРАННЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПОДВЕРЖЕННОСТИ МНОГОФАКТОРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Ген	Локализация гена	rs	Полиморфизм	Локализация в гене	Аминокислотная замена	Методы генотипирования
NOS3	7q36	rs2070744	T-786C	Промотор	–	[5]
		rs61722009	VNTR	4-й интрон	–	[5]
		rs1799983	G894T	8-й экзон	Asp298Glu	[5]
ADRB2	5q31-q32	rs1042713	A46G	1-й экзон	Arg16Gly	[5]
		rs1042714	C79G	1-й экзон	Gln27Glu	[5]
ACE	17q23.3	rs4291 rs4343	A-240T A2350G	Промотор 17-й экзон	Thr776Thr	[5] [5]
AGTR1	3q24	rs5186	A1166C	3'-UTR	–	[5]
GNB3	12p13	rs5443	C825T	10-й экзон	Ser275Ser	[5]
IL4	5q31	rs2243291	G+717C	Вблизи 3'-UTR	–	[7]
IL4R	16p12.1-p11.2	rs1801275	A1969G	11-й экзон	Gln576Arg	[7]
		rs2074570	A2726G	3'-UTR	–	[7]
IL12A	3q25.33-q26	rs568408	G1098A	3'-UTR	–	[7]
IL12B	5q31.1-q33.1	rs3212227	A1188C	3'-UTR	–	[7]
		rs3212220	G-405T	1-й интрон	–	[7]
IL12RB1	19p13.1	rs3746190	C2087T	3'-UTR	–	[7]
		rs11575926	G531A	5-й экзон	Arg156His	[7]
IFNG	12p14	rs2069705	C-3511T	Вблизи 5'-UTR	-	[1]
IFNGR2	21q22-11	rs17880053	-/G	Вблизи 5'-UTR	-	[1]
LTA	6p21.3	rs909253	A252G	1-й интрон	-	[6]
TNF	6p21.3	rs1800629	G-308A	5'-UTR	-	[6]
TNFRSF1B	1p36.3-p36.2	rs1061622	T676G	6-й экзон	Met196Arg	[6]

контрольной группы служила популяционная выборка жителей Томска, включающая 96 обследованных (42 мужчины и 54 женщины; средний возраст – 47,6 года). Данные по изменчивости привлеченных к исследованию полиморфных вариантов генов детально охарактеризованы ранее [5–7]. В обеих изученных группах русские составляли >90%. У всех индивидов получено информированное согласие на проведение исследования.

В контрольной группе и выборке больных ИБС изучены 21 SNP и 1 VNTR, локализованные в 15 генах, в том числе – гены модификации АД – *ADRB2*, *NOS3*, *ACE*, *AGTR1*, *GNB3* и гены регуляции иммунного ответа – *LTA*, *TNF*, *TNFRSF1B*, *IL4*, *IL4R*, *IL12A*, *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNG*, *IFNGR2* (табл. 1). Методы проведения генотипирования большинства привлеченных к исследованию полиморфных вариантов описаны ранее [5–8] (см. табл. 1).

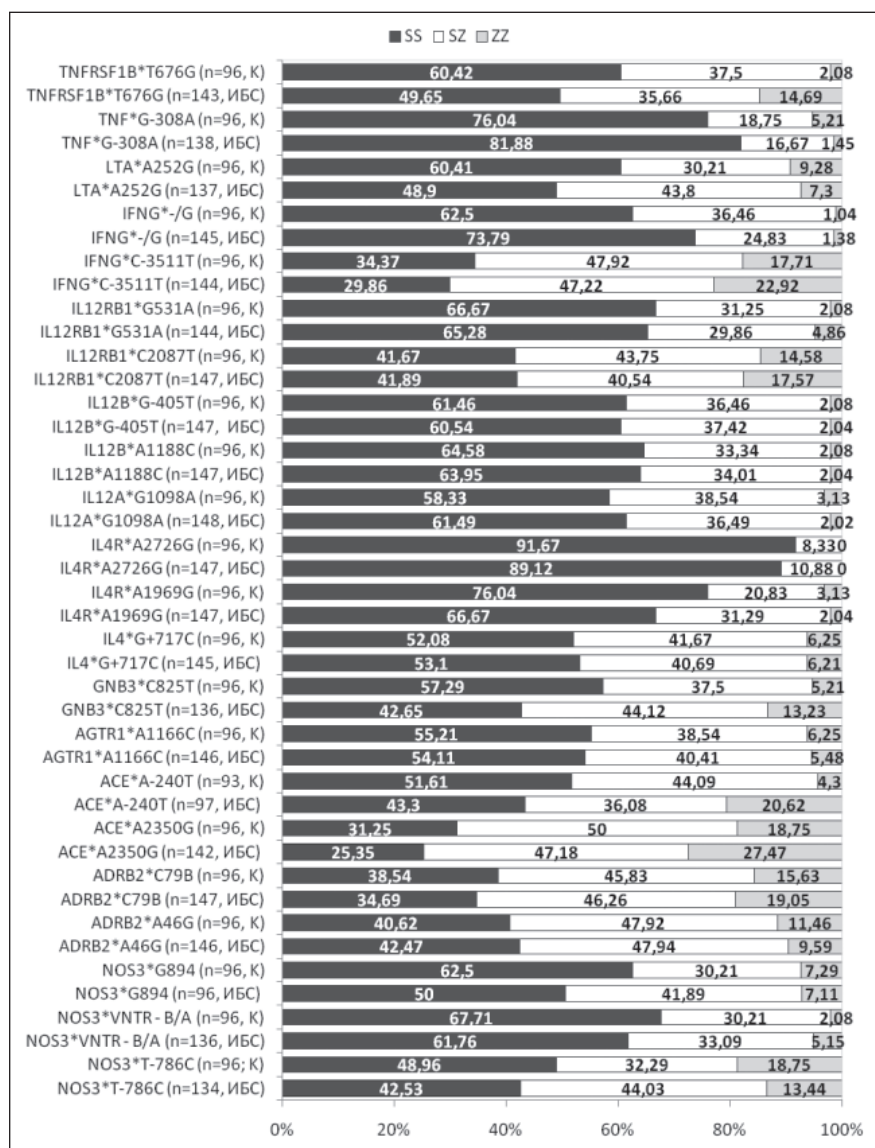
Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, применяемых при проведении ассоциативных исследований. Об ассоциации аллелей, гаплотипов и генотипов с патологическим состоянием судили по величине отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) [9]. Расчет гаплотипов проводили по методу Хилла [10], для оценки неравновесия по сцеплению применяли показатель D [10] и его нормированное значение (ρ) [11].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В выборке больных ИБС для 23 из 24 изученных полиморфных вариантов зарегистрировано по 3 возможных генотипа (исключение составил rs2074570 гена *IL4R*), что полностью согласуется с данными для популяционной выборки Томска (см. рисунок), рассматриваемой в настоящем исследовании в качестве контрольной группы. Отклонение наблюдаемого распределения генотипов от ожидаемого при равновесии Харди–Вайнберга было зарегистрировано в выборке больных для rs4291 гена *ACE* ( $\chi^2=5,55$ , d.f.=1;  $p<0,05$ ) и rs1061622 гена *TNFRSF1B* ( $\chi^2=5,02$ , d.f.=1;  $p<0,05$ ), в контрольной группе – для rs2070744 гена *NOS3* ( $\chi^2=8,04$ , d.f.=1;  $p<0,01$ ) и rs1800629 гена *TNF* ( $\chi^2=5,88$ , d.f.=1;  $p<0,05$ ); для всех указанных локусов отклонение от равновесия регистрировалось за счет недостатка гетеро-

зигот. Статистически значимые различия по частоте генотипов и аллелей между группами больных ИБС и контрольной установлены для rs4291 гена *ACE* (для генотипов  $p=0,003$ ; для аллелей  $p=0,014$ ), rs1061622 гена *TNFRSF1B* (для генотипов  $p=0,005$ ; для аллелей  $p=0,007$ ) и rs5443 гена *GNB3* (для генотипов  $p=0,035$ ; для аллелей  $p=0,012$ ).

По rs4291 гена *ACE* у больных значимо чаще (в 4,8 раза) регистрировался генотип ТТ (см. рисунок), и для этого генотипа отношение шансов (ОШ) достигало уровня статистической значимости при сравнении как с суммарной выборкой носителей генотипов АТ и АА, так и при попарном сравнении с генотипом АА и с генотипом АТ (табл. 2). При этом отношение числа генотипов АТ к числу генотипов АА в группах больных ИБС и в контрольной было примерно одинаковым (соответственно 1,17 и 1,20) (см. рисунок). В данном слу-



Распределение (%) частоты генотипов в контрольной группе и у больных ИБС: SS – гомозиготный генотип по 1-му из указанных в обозначении полиморфного варианта аллелю; ZZ – гомозиготный генотип по 2-му аллелю, SZ – гетерозиготный генотип; n – выборка; K – контрольная группа

чае можно говорить о реализации рецессивной модели предрасположенности (ассоциированности) генотипа ТТ по rs4291 гена *ACE* с ИБС (гомозиготный вариант ТТ можно рассматривать как неблагоприятный, а генотипы АТ и ТТ – как протективные). Аналогичный вывод можно сделать и в отношении генотипа GG по rs1061622 гена *TNFRSF1B* (этот генотип у больных ИБС регистрируется в 7 раз чаще, чем в контроле): реализуется рецессивная модель предрасположенности к ИБС. Значения ОШ статистически значимы при сравнении данного генотипа с суммарной выборкой генотипов GT и TT; близкие значения ОШ получены также при попарных сравнениях генотипа GG как с генотипом GT, так и с генотипом TT (табл. 2). Умеренные различия между сравниваемыми группами регистрируются для соотношения частот генотипов ТТ к GT (1,61 в контрольной группе и 1,39 – в выборке больных ИБС) (см. рисунок). Особенности распределения генотипов у больных ИБС и в контрольной группе обусловили статистически значимые различия по частоте аллелей для rs4291 гена *ACE* (частота аллеля Т у больных ИБС – 0,39, в контроле – 0,26;  $\chi^2=6,00$ ;  $p=0,014$ ) и rs1061622 гена *TNFRSF1B* (частота аллеля G у больных ИБС – 0,32, в контроле – 0,21;  $\chi^2=10,77$ ;  $p=0,005$ ).

Иная ситуация наблюдается для rs5443 гена *GNB3*. По данному полиморфному варианту частота генотипа СС выше в контрольной выборке и, согласно полученным значениям ОШ (см. табл. 2), можно заключить, что данный генотип обладает протективными свойствами. В выборке больных статистически значимо чаще, чем в контроле, регистрируются генотипы СТ и ТТ, и суммарно для них показаны высокие значения ОШ (см. табл. 2). Однако при попарном сравнении генотипов значения ОШ различаются при всех вариантах сравнения: для пары сравнения СТ и СС ОШ=1,58, для СТ и ТТ ОШ=2,16 и для ТТ и СС ОШ=3,19, но только для последнего из указанных сравнений величина ОШ является значимой, т.е. здесь реализуется аддитивная модель ассоциированности полиморфного варианта с ИБС. По частоте аллелей для данного варианта также показаны статистически значимые различия между выборкой больных ИБС и контрольной группой (частота аллеля Т у больных ИБС – 0,35, в контроле – 0,24;  $p=0,012$ ).

Для случаев, когда в 1 гене было изучено несколько полиморфных вариантов (см. табл. 1), проведен анализ внутригенных попарных сочетаний генотипов и рассчитано неравновесие по сцеплению между SNP. Всего изучены 3 парных сочетания генотипов для гена *NOS3*

и по 1 сочетанию – для генов *ACE*, *ADRB2*, *IL4R*, *IL12B*, *IL12RB1*; аналогичный анализ выполнен для локализованных в 1 хромосомном регионе генов *TNF* и *LTA*, в каждом из которых изучено по 1 SNP.

Все рассмотренные внутригенные полиморфные варианты, а также SNP, локализованные в генах *TNF* и *LTA*, находились в неравновесии по сцеплению (табл. 3), причем в большинстве случаев между контрольной группой и выборкой больных ИБС не регистрировалось различий по величине неравновесия по сцеплению. Исключение составили SNP в генах *ACE*, *IL12RB1* и *TNF/LTA*, для которых сила сцепления значимо отличалась между сравниваемыми группами ( $p<0,05$ ); для этих же генов, а также для rs2070744 и VNTR гена *NOS3* установлены статистически значимые различия по частоте сочетаний генотипов между группой больных ИБС и контрольной выборкой (табл. 4). Генотипические комбинации именно по данным полиморфным вариантам оказались информативны для выделения как рискованных сочетаний генотипов (для *ACE* – ОШ=5,94; для *LTA/TNF* – ОШ=2,37), так и обладающих протективными свойствами (для *NOS3* – rs2070744/VNTR – ОШ =

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ ОШ ПРИ СРАВНЕНИИ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ИБС С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Ген (полиморфные варианты)	Сравниваемые варианты	ОШ	95% ДИ	$\chi^2$ (p)
<i>Ассоциированные генотипы и аллельные варианты</i>				
<i>ACE</i> (rs4291)	ТТ : АТ и АА	5,26	1,81–15,26	10,02 (0,002)
	Т : А	1,76	1,11–2,79	6,00 (0,014)
	ТТ : АА	5,20	1,73–15,62	8,84 (0,003)
	АТ : АА	0,98	0,50–1,88	0,01 (0,94)
	ТТ : АТ	5,33	1,75–16,23	8,79 (0,003)
<i>GNB3</i> (rs5443)	СС : СТ и ТТ	0,55	0,32–0,97	4,26 (0,039)
	СТ и ТТ : СС	1,80	1,03–3,17	4,26 (0,04)
	Т : С	1,73	1,12–2,68	6,29 (0,012)
	СТ : СС**	1,58	0,88–2,86	2,64 (0,10)
	ТТ : СС**	3,19	1,15–8,85	4,58 (0,03)
	СТ : ТТ**	2,16	0,68–7,32	1,40 (0,24)
<i>TNFRSF1B</i> (rs1061622)	GG : GT и TT	6,63	1,74–25,26	9,09 (0,003)
	G : T	1,83	1,17–2,87	7,24 (0,007)
	GG : TT	7,04	1,82–27,27	9,28 (0,002)
	GT : TT	1,15	0,67–1,99	0,15 (0,70)
	GG : GT	6,10	1,54–24,15	7,21 (0,007)
<i>Ассоциированные сочетания генотипов и гаплотипы</i>				
<i>NOS3</i> (rs2070744-VNTR)	СС-АВ : прочие	0,34	0,13–0,89	4,23 (0,04)
<i>ACE</i> (rs4291-rs4343)	ТТ-GG : прочие	5,94	1,82–19,36	9,69 (0,002)
<i>IL12RB1</i> (rs3746190-rs11575926)	СС-AG : прочие	0,11	0,02–0,63	7,32 (0,007 (p <sup>f</sup> =0,003))
<i>LTA-TNF</i> (rs909253-rs1800629)	AG-GG : прочие	2,37	1,17–4,88	5,92 (0,015)
	G-G : прочие	2,34	1,02–5,48	4,02 (0,045)

**Примечание.**  $\chi^2$  – критерий использован для оценки различий по частотам генотипов между сравниваемыми группами (p – достигнутый уровень значимости); p<sup>f</sup> – уровень значимости для двустороннего точного критерия Фишера.

0,34; для *IL12RB1* – ОШ=0,11) в отношении ИБС (см. табл. 2). Так, сочетание генотипов СС (rs2070744) и АВ (VNTR) гена *NOS3* в 2,8 раз чаще, а генотипов СС (rs3746190) и АГ (rs11575926) гена *IL12RB1* – в 12,1 раза чаще встречается в контрольной группе, чем у больных ИБС; сочетания генотипов ТТ (rs4291) и GG (rs4343) гена *ACE* в 5,7 раза чаще, а генотипов АГ (LTA) и GG (TNF) – в 2 раза чаще регистрировались в выборке больных ИБС, по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1).

В настоящем исследовании установлена ассоциация с ИБС полиморфных вариантов 3 генов модификации АД (*ACE*, *GNB3*, *NOS3*) и 4 генов регуляции иммунного ответа (*IL12RB1*, *TNF*, *LTA*, *TNFRSF1B*).

Одним из критериев выбора полиморфных вариантов для включения в число тестируемых маркеров являлась доказанная или предполагаемая их функциональная значимость. Среди полиморфных вариантов, для которых установлена ассоциация с ИБС, лишь для rs3746190 гена *IL12RB1* нет доказательств функциональной значимости, хотя его локализация (3'UTR) предполагает таковую. Другие ассоциированные с ИБС генетические варианты оказывают влияние либо на уровень экспрессии (активность белка), либо на его структуру. Так, rs4291 и rs4343 гена *ACE* локализованы в блоках сцепления, которые статистически значимо ассоциированы с уровнем активности ангиотензин-1-превращающего фермента [12]; T-786C и VNTR контролируют уровень экспрессии гена *NOS3* [4, 13, 14], а G-308A и A252G – соответственно уровень экспрессии *TNF* и *LTA* [15, 16]. Транзиция T676G (rs1061622) приводит к аминокислотной замене (Met196Arg) в межклеточном домене рецептора фактора некроза опухоли-α (ФНОα), кодируемого *TNFRSF1B* [17]. При замене С825Т в экзоне 10 гена *GNB3* в результате сплайсинга синтезируется укороченный белок GB3<sub>s</sub>, не способный образовывать комплексы с другими субъединицами G-белка (Gα и Gγ) [18]; в этой связи аддитивный тип ассоциированности С825Т с ИБС в настоящем исследовании может отражать тот факт, что у лиц с гетерозиготным генотипом лишь частично (на 50%) снижена эффективность работы G-белка. Таким образом, установленные в настоящем исследовании ассоциации могут иметь патофизиологическую основу.

Гены, полиморфные варианты которых оказались ассоциированы с ИБС, в разной степени изучены с точки зрения их вовлеченности в детерминацию риска развития заболеваний ССС (наиболее изучены гены *NOS3* и *ACE*, в меньшей степени – ген *TNFRSF1B*; в доступных

источниках не обнаружено такой информации для гена *IL12RB1*). Но практически для всех изученных SNP сведения как о наличии ассоциаций с патологией, так и о благоприятных (предрасполагающих) генотипах (аллелях) противоречивы [2, 3] и не всегда согласуются с данными настоящего исследования.

#### Гены модификации АД

В результате выполненного исследования по гену *NOS3* к категории протективных для ИБС отнесено только сочетание генотипов СС (rs2070744) и АВ (VNTR); в отдельности для каждого из 3 проанализированных в этом гене полиморфных вариантов ассоциаций с данной патологией не зарегистрировано. Однако согласно данным метаанализа, увеличение риска развития ИБС характерно для обладателей гомозигот по варианту Asp298, высокое значение ОШ для данной патологии установлено также для аллеля А VNTR, но ассоциации с вариантом T-786C не выявлено [19]. В другом исследовании повышенный риск ранней ИБС регистрировался у лиц с генотипом ТТ (Glu298) по варианту G894T гена *NOS3* [20]. Генотип СС полиморфизма T-786C был ассоциирован с инфарктом миокарда (ИМ) у лиц молодого возраста без выраженного атеросклеротического поражения сосудов [21, 22], а генотип ТТ – с метаболическим синдромом [23]. Для VNTR установлены ассоциации: ранней формы ИБС (ИМ с подъемом сегмента ST) – с генотипами АА и АВ [24], метаболического синдрома – с генотипом АВ [23], ИМ – с генотипом АА [25].

Таблица 3

#### ОЦЕНКИ НЕРАВНОСИЯ ПО СЦЕПЛЕНИЮ МЕЖДУ ИЗУЧЕННЫМИ ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Ген: полиморфные варианты	Сравниваемые группы	D±s.e.	ρ	χ <sup>2</sup>
NOS3: rs2070744 – VNTR	Контроль	+0,094±0,021	+0,521	26,07***
	Больные ИБС	+0,079±0,019	+0,406	20,61***
NOS3: VNTR-rs1799983	Контроль	-0,038±0,010	-0,245	5,75*
	Больные ИБС	-0,043±0,013	-0,228	7,06**
NOS3: rs2070744 – rs1799983	Контроль	+0,064±0,022	+0,321	9,91**
	Больные ИБС	+0,086±0,019	+0,401	21,55***
ADRB2: rs1042713 – rs1042714	Контроль	-0,137±0,017	-0,586	33,02***
	Больные ИБС	-0,139±0,014	-0,560	52,11***
ACE: rs4291-rs4343	Контроль	+0,120±0,021	+0,549	28,01***
	Больные ИБС	+0,174±0,017	+0,716	50,28***
IL4R: rs1801275 – rs2074570	Контроль	+0,036±0,017	+0,527	26,66***
	Больные ИБС	+0,041±0,014	+0,472	32,70***
IL12B: rs3212227 – rs3212220	Контроль	+0,149±0,025	+0,952	86,91***
	Больные ИБС	+0,151±0,020	+0,948	132,12***
IL12RB1: rs3746190 – rs11575926	Контроль	+0,060±0,021	+0,327	10,27**
	Больные ИБС	+0,115±0,017	+0,593	50,71***
LTA – TNF: rs909253 – rs1800629	Контроль	+0,110±0,023	+0,726	50,57***
	Больные ИБС	+0,046±0,016	+0,339	15,09***

**Примечание:** D±s.e. – величина неравновесия по сцеплению с ошибкой; критерий χ<sup>2</sup> использован для оценки статистической значимости показателя неравновесия по сцеплению, d.f. (число степеней свободы) = 1; ρ – нормированный показатель неравновесия по сцеплению; \*, \*\*, \*\*\* – достигнутый уровень значимости – соответственно для p < 0,05, 0,01 и 0,001.

При выполнении настоящего исследования неблагоприятный эффект в отношении ИБС зарегистрирован для ТТ-генотипа по rs5443 гена *GNB3*, но во многих исследованиях к категории неблагоприятных генотипов по данному полиморфному варианту относят гомозиготу СС. Так, для генотипа СС установлена ассоциация с ИБС [26], эссенциальной гипертонией (а также с повышенными АД, индексом массы тела и маркерами ремоделирования сосудов) [27] и др. Однако есть исследования, в которых к категории неблагоприятных относят аллель Т или генотип ТТ: они рассматриваются как предрасполагающие к развитию гипертонии, ожирения и диабетической нефропатии [28]; ожирения у людей с повышенным АД [29]. При стресс-эхокардиографии с добутамином уровень систолического и диастолического давления был ниже у обладателей гомозиготного генотипа СС [30]. Примечательно, что E. Casiglia и соавт. генотип Т825Т отнесен к категории повышающих риск развития цереброваскулярных событий независимо от повышенного АД и других факторов риска данной патологии [31]. Не установлено ассоциации маркера С825Т гена *GNB3* с

уровнем АД и структурно-функциональными особенностями миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью [32].

Многочисленны также данные об ассоциациях полиморфных вариантов гена *ACE* (в том числе rs4291 и rs4343) с патологией ССС: ИМ [33], профилем суточного мониторирования АД [34] и др. Генетические особенности данного гена также могут определять характер течения ряда заболеваний ССС: ИБС [35], эссенциальной гипертонии [36]. Но, как и в описанных случаях, результаты таких исследований неоднозначны и не всегда согласуются с данными настоящего исследования [2, 3].

#### Гены регуляции иммунного ответа

Провоспалительные цитокины (в том числе семейства TNF) могут быть вовлечены в патофизиологию ССС посредством влияния на функцию эндотелия, коагуляцию, резистентность к инсулину и метаболизм липидов [23, 37, 38].

Привлеченные к настоящему исследованию полиморфные варианты генов *TNF* и *LTA* в отдельности

Таблица 4

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПАРНЫХ ВНУТРИГЕННЫХ КОМБИНАЦИЙ ГЕНОТИПОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ УСТАНОВЛЕНЫ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ, %

Сочетание генотипов	Контроль	Больные ИБС	Сочетание генотипов	Контроль	Больные ИБС
NOS3: rs2070744 -VNTR			ACE: rs4291-rs4343		
ТТ-ВВ	46,88	33,60	АА-АА	29,03	25,51
ТТ-АВ	2,08	7,20	АА-АГ	15,05	16,33
ТТ-АА	–	0,80	АА-ГГ	7,53	2,04
СТ-ВВ	16,67	25,60	АТ-АА	2,15	–
СТ-АВ	14,58	20,00	АТ-АГ	33,33	27,55
СТ-АА	1,04	–	АТ-ГГ	8,60	8,16
СС-ВВ	4,17	4,00	ТТ-АА	1,08	–
СС-АВ	13,54	4,80	ТТ-АГ	–	2,04
СС-АА	1,04	4,00	ТТ-ГГ	3,23	18,37
$\chi^2=16,84; d.f.=8; p=0,032$			$\chi^2=18,86; d.f.=8; p=0,016$		
IL12RB1:rs3746190 – rs11575926			LTA – TNF:rs909253- rs1800629		
СС-ГГ	33,33	40,97	АА-ГГ	60,42	46,56
СС-АГ	8,33	0,69	АА-АГ	–	3,05
СС-АА	–	–	АА-АА	–	–
СТ-ГГ	29,17	19,44	АГ-ГГ	15,62	30,53
СТ-АГ	14,58	20,83	АГ-АГ	14,58	11,45
СТ-АА	–	0,69	АГ-АА	–	0,76
ТТ-ГГ	4,17	4,86	ГГ-ГГ	–	4,58
ТТ-АГ	8,34	8,33	ГГ-АГ	4,17	2,29
ТТ-АА	2,08	4,17	ГГ-АА	5,21	0,76
$\chi^2=14,89; d.f.=7; p=0,038$			$\chi^2=20,37; d.f.=7; p=0,005$		

не показали ассоциаций с ИБС, и только при анализе сочетаний генотипов этих 2 генов установлены предрасполагающие комбинации – АГ (rs909253) гена *LTA* и ГГ (rs1800629) гена *TNF*. В то же время данные о вовлеченности SNP этих генов в формирование предрасположенности к заболеваниям ССС довольно многочисленны. Например, показано, что генотип -308АА гена *TNF* предрасполагает к развитию ИБС [39]; аллель А – к развитию АГ и инсулинорезистентности у молодых людей [40], у лиц с генотипами ГА и АА чаще регистрируется неблагоприятный исход при обострении ИБС (для Thr26Asn гена *LTA* такой ассоциации не зарегистрировано) [41]; сочетания генотипов rs1800629 гена *TNF* и rs3212227 *IL12B* оказались информативны для выявления предрасполагающих генотипов для эссенциальной гипертонии (для гена *LTA* ассоциаций не установлено) [42]; с меньшей частотой регистрировался аллель G полиморфизм G252A *LTA* у лиц с ИМ [43] и т.д.

Большинство эффектов ФНО $\alpha$  и некоторые эффекты лимфотоксина- $\alpha$  реализуются через рецептор, кодируемый геном *TNFRSF1B*. Среди генов регуляции иммунного ответа, изученных в настоящем исследовании, только для rs1061622 этого гена зарегистрированы ассоциации генотипов с ИБС

(предрасполагает к данной патологии гомозиготный генотип GG). *TNFRSF1B* отнесен к категории биомаркеров воспаления, имеющих значение для развития заболеваний CCC [37]. Однако ассоциативные исследования для гена *TNFRSF1B* и заболеваний CCC немногочисленны, а полученные результаты (как и для других генетических маркеров) противоречивы. В исследовании С.Л. Glenn и соавт. [37] установлено, что 2 полиморфных варианта гена *TNFRSF1B* (в том числе и rs1061622) оказывали влияние на уровень продукта данного гена в плазме крови, уровень липидов низкой и высокой плотности, уровень диастолического АД. В другой публикации описана ассоциация аллеля G с АГ у больных ревматоидным артритом [44]. Однако есть также публикации, в которых как для rs1061622, так и для других полиморфных вариантов этого гена не установлено ассоциаций с АГ (исследование выполнено у больных сахарным диабетом) [38]. В отношении возможной значимости rs1061622 гена *TNFRSF1B* для риска формирования ИБС в доступной литературе информации не обнаружено.

В процитированных работах ассоциации полиморфных вариантов генов модификации АД и генов регуляции иммунного ответа отмечались как для ИБС, так и для другой патологии CCC (АГ, ИМ и др.); в ряде исследований установлена дифференциация по генетическим маркерам выборок больных (в частности, сахарным диабетом) в зависимости от наличия заболеваний CCC

(ИБС, ИМ), т.е. анализ ассоциаций проводился не только на популяционных выборках (случай – контроль), но и оценивались генетические особенности групп пациентов в зависимости от сопутствующей патологии, а также влияние полиморфных вариантов на характер течения патологии.

Гетерогенность в отношении сопутствующих заболеваний выборок больных и то, что при проведении ассоциативных исследований могут использоваться разные критерии включения в исследование, могут быть причиной противоречивости полученных разными научными коллективами результатов. Чтобы выделить ключевые гены, детерминирующие развитие патологических состояний, и определить возможные модификаторы проявлений таких генов в диапазоне норма – патология, очень важно дальнейшее накопление данных об ассоциациях генетических маркеров с заболеваниями, полученных на выборках, подробно охарактеризованных в отношении клинической картины болезней и наличия сопутствующей патологии, а также анализ генетической гетерогенности изолированных и коморбидных состояний.

\*\*\*

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. для проведения научных исследований коллективами НОЦ (соглашение № 8062).*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl. Clin. Genet.* 2014; 167:15–32.
- <http://geneticassociationdb.nih.gov/cgi-bin/index.cgi>
- <http://www.hugenavigator.net/>
- Zhang M-X, Ou H, Shen YH et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA. *PNAS.* 2005; 102: 16967–72.
- Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Маркова В.В., Половкова О.Г., Жейкова Т.В., Ан А.Р., Назаренко М.С., Боткина О.Ю., Брагина Е.Ю., Голубенко М.В., Еремина Е.Р., Пузырев В.П. Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп сибирского региона. *Медицинская генетика.* 2010; 5: 24–34. (Kucher A.N., Babushkina N.P., Markova V.V., Polovkova O.G., Zheykova T.V., An A.R., Nazarenko M.S., Botkina O.Yu., Bragina E.Y., Golubenko M.V., Eremina E.R., Puzirev V.P. Genetic variation in the candidate genes for cardiovascular diseases in representatives of four ethnic groups from Siberia. *Medicinskaja genetika.* 2010; 5: 24–34 (in Russian))
- Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Тарасенко Н.В., Голубенко М.В., Назаренко М.С., Конева Л.А., Еремина Е.Р., Пузырев В.П. Изменчивость полиморфных вариантов генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у представителей четырех этнических групп сибирского региона. *Медицинская генетика.* 2010; 6: 16–23. (Kucher A.N., Babushkina N.P., Tarasenko N.V., Golubenko M.V., Nazarenko M.S., Koneva L.A., Eremina E.R., Puzirev V.P. Genetic variability in the genes of tumor necrosis factors and their receptors in four ethnic groups from Siberia. *Medicinskaja genetika.* 2010; 6: 16–23 (in Russian))
- Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю., Ан А.Р., Рудко А.А., Фрейдin М.Б., Пузырев В.П. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп сибирского региона. *Медицинская генетика.* 2009; 10: 43–52. (Kucher A.N., Babushkina N.P., Bragina E.Y., An A.R., Rudko A.A., Freidin M.B., Puzirev V.P. Variability of the interleukin ligand and receptor gene polymorphisms in four ethnic groups from Siberia. *Medicinskaja genetika.* 2009; 10: 43–52 (in Russian))
- Гончарова И.А., Гамаль Абд Эль-Азиз Наср Х., Белобородова Е.В., Ожегова Д.С., Степанов В.А., Пузырев В.П. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии. *Медицинская генетика.* 2010; 12: 20–4. (Goncharova I.A., Gamal Abd El-Aziz Nasr H., Beloborodova E.V., Ozhegova D.S., Stepanov V.A., Puzirev V.P. Polymorphism of gene modifiers of immune response in liver diseases of different etiologies. *Medicinskaja genetika.* 2010; 12: 20–4 (in Russian))
- Morris JA, Gardner MJ Calculating confidence intervals for relative risk (odds ratios) and standardized ratios and rates. *British. Med. J.* 1988; 296: 1313–6.
- Hill W.G. Estimation of linkage disequilibrium in randomly mating populations. *Heredity.* 1974; 33 (2): 229–39.
- Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М., Наука; 1991. (Zhitovtsovskij L.A. Population biometrics. M., Nauka; 1991 (in Russian))
- Chung C.M., Wang R.Y., Fann C.S. et al. Fine-mapping angiotensin-converting enzyme gene: separate QTLs identified for hypertension and for ACE activity. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e56119. doi:10.1371/journal.pone.0056119. Epub 2013 Mar 4.
- Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a –786T C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 2629–37.
- Song J., Yoon Y., Park K.U. et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentration, and enzyme activity in cultured human endothelial cells. *Clin. Chem.* 2003; 49: 847–52.
- Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A. et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat. Genet.* 2002; 32: 650–4.
- Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *PNAS.* 1997; 94: 3195–9.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7133>
- Sun Z., Runne C., Tang X., Lin F. et al. The Gβ3 splice variant associated with the C825T gene polymorphism is an unstable and functionally inactive protein. *Cell. Signal.* 2012; 24 (12): 2349–59.
- Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation.* 2004; 109: 1359–65.
- Abdel-Aziz T.A., Mohamed R.H. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with classical risk factors in development of premature coronary artery disease. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (4): 3065–71.
- Name P., Ponnaluri K.C., Singh S. et al. Association of the genetic variants of endothelial nitric oxide synthase gene with angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in South Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabet. Compl.* 2013; 27 (3): 255–61.

22. Zgra A.M., Rallidis L.S., Anastasiou G. et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis. Markers*. 2013; 34 (6): 431–6.
23. Liu C.S., Huang R.J., Sung F.C. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and risk of metabolic syndrome. *Dis. Markers*. 2013; 34 (3): 187–97.
24. Ekmekçi A., Özcan K.S., Güngör B. et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2013; 68 (5): 464–8.
25. Chistyakov D.A., Voron'ko O.E., Savostyanov K.V., Minushkina L.O., Zateishchikov D.A., Nosikov V.V. Polymorphic markers at the genes encoding the endothelial NO-synthase and angiotensin II type 1 receptor and the susceptibility to ischemic heart disease. *Russian J. of Genetics*. 2000; 36 (12): 1440–4.
26. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Spitsina E.V., Nosikov V.V., Debabov V.G., Minushkina L.O., Zateishchikov D.A. Association of GNB3 gene C825T polymorphism with coronary heart disease. *Russian J. of Genetics*. 2007; 43 (8): 937–41.
27. Khamidullaeva G.A., Eliseyeva M.R., Nagay A.V. et al. C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit and its association with essential hypertension in Uzbek males. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars*. 2011; 3 (39): 198–204.
28. Siffert W. G. protein  $\beta$ 3 subunit 852 allele, hypertension, obesity, and diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000; 15: 1297–306.
29. Siffert W., Naber C., Walla M., Ritz E. G protein  $\beta$ 3 subunit 852T allele and its potential association with obesity in hypertensive individuals. *J. Hypertens*. 1999; 17: 1–4.
30. Banas A., Plonska E., Larysz B. et al. Influence of 825 C>T polymorphism of G protein  $\beta$ 3 subunit gene (GNB3) on hemodynamic response during dobutamine stress echocardiography. *Pharmacol. Rep*. 2012; 64 (1): 123–8.
31. Casiglia E., Tikhanoff V., Boschetti G. et al. The C825T GNB3 polymorphism, independent of blood pressure, predicts cerebrovascular risk at a population level. *Am. J. Hypertens*. 2012; 4 (25): 451–7.
32. Минушкина Л.О., Никитин А.Г., Бражник В.А., Носиков В.В., Затеищиков Д.А. Изучение ассоциации полиморфизма генов b-адренорецепторов с уровнем артериального давления и развитием гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью. *Российский медицинский журнал*. 2010; 5: 11–6. (Minushkina L.O., Nikitin A.G., Brazhnik V.A., Nosikov V.V., Zateishchikov D.A. Association study of b-adrenoceptors gene polymorphism with level of arterial blood pressure and myocardial hypertrophy development in hypertension patients. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2010; 5: 11–6 (in Russian))
33. Kajanatie E., Rautanen F., Kere J. et al. The effects of the ACE gene insertion/deletion polymorphism on glucose tolerance and insulin secretion in elderly people are modified by birth weight. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2004; 89: 5738–41.
34. Чугунова Д.Н. Генетические особенности формирования суточного профиля артериального давления. *Практическая медицина*. 2010; 44: 127–9. (Chugunova D.N. Genetic characteristics of daily profile of arterial blood pressure. *Prakticheskaja medicina*. 2010; 44: 127–9 (in Russian))
35. Gubaev K.I., Nasibullin T.R., Mustafina O.E., Zakirova A.N. Association of polymorphic markers I/D of gene ACE and A1166C of gene AT2R1 with ischemic chronic heart failure in the Russian and Tatar populations of Bashkortostan Republic. *Russian Journal of Genetics*. 2006; 12 (42): 1447–51.
36. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск, Печатная мануфактура; 2007. (Puzyrev V.P., Frejdin M.B., Kucher A.N. Population genetic variability and human diseases. Tomsk, Pechatnaja manufaktura; 2007 (in Russian))
37. Glenn C.L., Wang W.Y., Benjafeld A.V. et al. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum. Mol. Genet*. 2000; 9: 1943–9.
38. Tabassum R., Chavali S., Mahajan A. et al. Association analysis of TNFRSF1B polymorphisms with type 2 diabetes and its related traits in North India. *Genomic. Med*. 2008; 2 (3–4): 93–100.
39. Sbarsi I., Falcone C., Boiocchi C. et al. Inflammation and atherosclerosis: the role of TNF and TNF receptors polymorphisms in coronary artery disease. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2007; 20 (1): 145–54.
40. Sookoian S., Garcia S.I., Gianotti T.F. et al. The G-308A Promoter Variant of the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene Is Associated With Hypertension in Adolescents Harboring the Metabolic Syndrome. *Am. J. Hypertens*. 2005; 18: 1271–5.
41. Затеищиков Д.А., Пушков А.А., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Евдокимова М.А., Бакланова Т.Н., Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Акатова Е.В., Глезер М.Г., Галвич А.С., Козилова Н.А., Ягода А.В., Боева О.И., Хоролец Е.В., Шлык С.В., Волкова Э.Г., Константинов В.О., Носиков В.В. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Клиническая практика*. 2013; 1 (13): 4–11. (Zateyshchikov D.A., Pushkov A.A., Nikitin A.G., Brovkin A.N., Evdokimova M.A., Baklanova T.N., Tereschenko S.N., Dzhaiani N.A., Akatova E.V., Glezer M.G., Galayvich A.S., Koziołova N.A., Yagoda A.V., Boyeva O.I., Horolets E.V., Shlyk S.V., Volkova E.G., Konstantinov V.O., Nosikov V.V., Blagodatskih K.A. Association of TNF and LTA genes with atherosclerosis complications in patients with history of acute coronary syndrome. *Klinicheskaja praktika*. 2013; 1 (13): 4–11 (in Russian))
42. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (5): 443–8. (Timasheva Y.R., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Karamova I.M., Petrin A.N., Mustafina O.E. Analysis of gene-gene interactions of polymorphic cytokine genes loci in hypertension patients. *Arterial'naja gipertenzija*. 2012; 18 (5): 443–8 (in Russian))
43. Sudomoina M.A., Sukhinina T.S., Barsova R.M., Sakhnovich R.M., Titov B.V., Matveeva N.A., Rybalkin I.N., Vlasik T.N., Ruda M.Y., Favorova O.O., Favorov A.V., Ochs M.F. Complex analysis of association of inflammation gene polymorphisms with myocardial infarction. *Molecular Biology*. 2010; 44 (3): 407–14.
44. Arlestig L., Wallberg J.S., Stegmayr B. et al. Polymorphism of genes related to cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2007; 25 (6): 866–71.

Поступила 3 апреля 2014 г.

## Новости науки

### ПОЯВИЛИСЬ НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ

По сообщениям агентства Рейтер, FDA (The U.S. Food and Drug Administration) одобрило 2 новых противовирусных препарата для лечения ВИЧ, которые представляют собой комбинацию ингибиторов протеазы. Один из них предложен компанией Bristol-Myers Squibb Co, другой – Johnson & Johnson. Оба препарата продвинуты на рынок компанией Gilead Sciences Inc. Препарат Эвотаз (Evotaz, Bristol-Myers Squibb Co) представляет собой таблетки для перорального применения (1 таблетка в день), которые содержат атазанавир с усиливающим компонентом кобицистат. В

таблетках для однократного ежедневного приема Презкобикс (Prezcobix J&J) сочетается ингибитор протеазы дарунавир и кобицистат. FDA одобрила применение обеих форм препарата для употребления в комбинации с другими противоретровирусными агентами для лечения ВИЧ-1 у взрослых. Поскольку лечение этого заболевания сопровождается выработкой резистентности, появление новых препаратов на фармакологическом рынке весьма важно для все возрастающего количества больных.

[По материалу сайта FDA <http://newsdaily.com/2015/01/fda-approves-bristol-myers-hiv-drug/#H70aJfm8C4qrHgoQ.99>]