

Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп Сибирского региона*

Кучер А.Н.¹, Бабушкина Н.П.¹, Маркова В.В.¹, Половкова О.Г.¹,
Жейкова Т.В.¹, Ан А.Р.², Назаренко М.С.^{1,2}, Боткина О.Ю.¹,
Брагина Е.Ю.¹, Голубенко М.В.¹, Еремина Е.Р.³, Пузырев В.П.^{1,2}

¹ — Учреждение РАН НИИ медицинской генетики СО РАН, 634050, г.Томск, наб. р. Ушайки, 10; факс: (3822)513744; e-mail: valery.puzirev@medgenetics.ru

² — ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, г.Томск, Московский тракт, 2; факс: (3822) 533309; e-mail: office@ssmu.net.ru

³ — Бурятский филиал НИИ медицинской генетики СО РАН, 670042, г.Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а; e-mail: ereelrob@mail.ru

Приведены результаты исследования полиморфизма генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы: *ADRB2* (rs1042713 — A46G и rs1042714 — C79G), *NOS3* (rs2070744 — T-786C, rs1799983 — G894T и VNTR), *ACE* (rs4291 — A-240T и rs4343 — A2350G), *AGTR1* (rs5186 — A1166C и T-713G) и *GNB3* (rs5442 — G814C и rs5443 — C825T) у представителей четырех этнических групп Сибири (бурят, тувинцев, якутов и пришлого русского населения). Обследованные этнические группы различаются между собой по частотам аллелей большинства изученных маркеров, только для трех из 11 изученных полиморфных вариантов (rs4291 и rs4343 гена *ACE* и rs5443 гена *GNB3*) не установлено межэтнических различий по частотам аллелей. Русские жители в большей степени отличаются от изученных монголоидных популяций, чем последние различаются между собой. Наибольший вклад в показатель тотальной гетерогенности по частотам аллелей между русскими и этническими группами монголоидной расы вносят полиморфные варианты гена *NOS3* (VNTR и rs2070744), rs5186 гена *AGTR1*, между русскими и тувинцами — также вариант T-713C гена *AGTR1*, между русскими и якутами — rs1799983 гена *NOS3*. Монголоидные популяции Сибири также статистически значимо различаются по частотам аллелей, преимущественно за счет следующих SNP: для бурят и тувинцев — rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2*; для бурят и якутов — rs1042713 гена *ADRB2* и rs1799983 гена *NOS3*; для тувинцев и якутов — rs2070744 и rs1799983 гена *NOS3*. Согласно относительным величинам популяционно-специфического индекса F_{ST} , рассчитанного для отдельных локусов, к числу расоспецифичных можно отнести 5 из 11 изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы — rs2070744 и VNTR гена *NOS3*, вариант T-713G и rs5186 гена *AGTR1*, rs4291 гена *ACE*.

Ключевые слова: полиморфизм, гены подверженности сердечно-сосудистой патологии, популяции

Введение

Большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет мультифакториальную природу, т.е. в их формирование вовлечены многочисленные генетические системы и средовые факторы. Полиморфные варианты генов, локализованных в регуляторных и кодирующих участках, могут приводить к изменению уровня экспрессии или структуры белковых продуктов. Эти эффекты могут быть модифицированы специфическими средовыми воздействиями, что и формирует клиническую вариабельность патологических состояний. Включенные в настоящее исследование гены (*ADRB2*, *NOS3*, *ACE*, *AGTR1* и *GNB3*) на основании специально проведенного нами анализа базы данных HuGENet [<http://www.hugenavigator.net>]

были отнесены к синтропным генам болезней сердечно-сосудистого континуума (эссенциальная гипертензия, коронарная болезнь, дислипидемия, инсульт, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа), т.е. к совокупности функционально взаимодействующих корегулируемых генов, вовлеченных в патогенез определенных сочетаний болезней (синтропий) [5]. Белки, кодируемые этими генами, задействованы в регуляции различных физиологических процессов. Продукт гена *ADRB2* — β_2 -адренорецептор — принимает участие в контроле деятельности симпатической нервной системы, которая осуществляет регуляцию артериального давления, дыхания, функционирования гладкой мускулатуры внутренних органов и желез и др. [17]. Эндоте-

* Работа выполнена при частичной поддержке гранта ФЦП «Кадры» по теме «Изучение плейотропных эффектов генов при различных функциональных состояниях организма человека» №01200961129 от 22.10.2009 г.

лиальная синтаза оксида азота, кодируемая геном *NOS3*, оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, регулирует реакции кардиомиоцитов на адренергические и холинергические стимулы [9], поскольку она продуцирует оксид азота, являющийся самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров [1, 27]. Ангиотензин-I-превращающий фермент (кодируется геном *ACE*) играет важную роль в регуляции артериального давления, минерального баланса и конвертации ангиотензина I в ангиотензин II [13]. Ген *AGTR1* кодирует рецептор 1-го типа к ангиотензину II, который определяет его сердечно-сосудистые эффекты [18]. Продукт гена *GNB3* связывает G-белок γ -3 [21], основная функция которого — передача информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам.

Надежность связи вышеперечисленных генов с подверженностью к синтропным болезням сердечно-сосудистого континуума подтверждается многочисленными исследованиями генетических ассоциаций, в том числе и при метаанализе [5, 31], поэтому представляется важным провести сравнение изменчивости функционально значимых полиморфных вариантов данных генов в различных этнических группах сибирского региона.

Материалы и методы

У представителей трех коренных этнических групп Сибири (якуты, буряты, тувинцы) и пришлого русского населения г.Томска изучены 11 полиморфных вариантов пяти генов: *ADRB2* (rs1042713 — A46G и rs1042714 — C79G), *NOS3* (rs2070744 — T-786C, rs1799983 — G894T и VNTR), *ACE* (rs4291 — A-240T и rs4343 — A2350G), *AGTR1* (rs5186 — A1166C и T-713G) и *GNB3* (rs5442 — G814C и rs5443 — C825T) (табл. 1). В каждой этнической группе исследовано по 96 образцов. ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови с использованием стандартной фенол-хлороформной методики [4]. Структура праймеров, условия амплификации, использованные для генотипирования методы и рестриктазы приведены в табл. 1.

Реакционная смесь для ПЦР общим объемом 15 мкл включала в себя по 0,5—1,5 мкл специфических праймеров с концентрацией 1 о.е./мл; по 0,2 мМ каждого dNTP; 100 нг геномной ДНК; 1,2—2,0 мкл 10хбуфера и 0,5—1,0 ед. Таq-ДНК-полимеразы («Биосан», Новосибирск). Реакцию проводили в амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Москва).

Таблица 1

Структура праймеров, параметры ПЦР и рестрикции для определения генотипов по исследованным генным маркерам

Ген	Полиморфизм	Локализация в гене	Последовательность праймеров (5'-3')	Температура отжига праймеров, °С	Метод детекции	Продукты гидролиза, п.н.	Литературный источник
<i>ADRB2</i> 5q31-q32	rs1042713 Arg16Gly A46G	Ex1	F: 5'-CCTTCTTGCTGGCACCCCAT-3' R: 5'-CCGTCTGCAGACGCTCGAAC-3'	60	ПЦР-ПДРФ Bsp19 I	A: 174; G: 157+17	[10]
	rs1042714 Gln27Glu C79G	Ex1	F: 5'-CGGACCACGACGTCAACCCAG-3' R: 5'-CCGTCTGCAGACGCTCGAAC-3'	60	ПЦР-ПДРФ Bst2U I	C: 75+66; G: 66+ +55+20	
<i>NOS3</i>	rs2070744 T-786C	Промотор	F: GAGTCTGGCCAACACAAATCC R: GACCTCTAGGGTCATGCAGGT	60	ПЦР-ПДРФ, Hpa II	T: 373+284 C: 327+ +284+46	[8]
	VNTR*	Инtron 4	F: AGGCCCTATGGTAGTGCCTTG R: TCTCTAGTGTGTGGTCAC	60	ПЦР	A: 393 B: 420	[20]
	rs1799983 G894T Asp298Glu	Экзон 7	F: CACTCCCCACAGCTCTGCATTCAGCAC R: ACGTGGGGTGTCCAGGGGCACCTCAAG	58	ПЦР-ПДРФ, Frio I	G: 92+62 T: 154	[20]
<i>ACE</i>	rs 4291 A-240T	Промотор	F: TCGGGCTGGGAAGATCGAGC R: GAGAAAGGGCCTCCTCTCTCT	55	ПЦР-ПДРФ, Xba I	A: 137 T: 114+23	[15]
	rs4343 A2350G Thr776Thr	Экзон 17	F: CTGACGAATGTGATGGCCGC R: TGATGAGTCCACGATATTTCCG	58	ПЦР-ПДРФ, BstFN I	A: 122 G: 103+19	[29]
<i>AGTR1</i>	rs5186 A1166C	3'-UTR	F: ATAATGTAAGCTCATCCACC R: GAGATTGCATTTCTGTCACT	53	ПЦР-ПДРФ, BstDE I	A: 350 C: 211+139	[12]
	T-713G*	5'-UTR	F: AAACACAGTCACCCTACTCACCT R: TTCTTACAAACTTTCCAA	55	ПЦР-ПДРФ, Hinf I	T: 170+122 G: 292	[14]
<i>GNB3</i>	rs5442 G814A Gly272Ser	Экзон 10	F: TGACCCACTTGCCACCCGTGC R: GCAGCAGCCAGGGCTGGC	62	ПЦР-ПДРФ, Pst I	G: 267 A: 141+126	[21]
	rs5443 C825T Ser275Ser	Экзон 10	F: TGACCCACTTGCCACCCGTGC R: GCAGCAGCCAGGGCTGGC	62	ПЦР-ПДРФ, BSA JI	T: 267 C: 152+115	

Примечание. * — rs не присвоен

Наблюдаемые частоты генотипов по изученным полиморфным вариантам генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы в обследованных этнических группах

Ген	SNP	Этническая группа*	Частоты генотипов, %			χ^2 (d.f.=1), G (d.f.)	p
			GG	AG	AA		
ADRB2	A46G rs1042713	Русские	40,63	47,92	11,46	0,22	n.s.
		Якуты	46,88	43,75	9,38	0,30	n.s.
		Тувинцы	47,92	41,67	10,42	0,90	n.s.
		Буряты	27,08	52,08	20,84	0,20	n.s.
	G _{H(4)} -тест (d.f.)			13,91 (6), p<0,05			
	G _{H(3)} -тест (d.f.)			13,60 (4), p<0,01			
	C79G rs1042714	Русские	38,54	45,83	15,63	0,10	n.s.
		Якуты	40,63	52,08	7,29	2,83	n.s.
		Тувинцы	43,75	36,46	19,79	4,92	<0,05
		Буряты	54,17	39,58	6,25	0,07	n.s.
G _{H(4)} -тест (d.f.)			16,45 (6), p<0,05				
G _{H(3)} -тест (d.f.)			14,18 (4), p<0,01				
NOS3	T-786C rs2070744	Русские	48,96	32,29	18,75	8,04	<0,01
		Якуты	89,47	10,53	0	G=0,15 (d.f.=0,51)	n.s.
		Тувинцы	77,08	21,88	1,04	G=0,11 (d.f.=0,86)	n.s.
		Буряты	81,25	17,71	1,04	G=0,00 (d.f.=0,80)	n.s.
	G _{H(4)} -тест (d.f.)			44,76 (3), p<0,001			
	G _{H(3)} -тест (d.f.)			5,54 (2), n.s.			
	VNTR	Русские	67,71	30,21	2,08	G=1,87 (d.f.=0,94)	n.s.
		Якуты	93,68	6,32	0,00	G=0,03 (d.f.=0,28)	n.s.
		Тувинцы	85,42	14,58	0,00	G=0,40 (d.f.=0,68)	n.s.
		Буряты	88,54	10,42	1,04	G=0,67 (d.f.=0,61)	n.s.
	G _{H(4)} -тест (d.f.)			25,52 (3), p<0,001			
	G _{H(3)} -тест (d.f.)			3,64 (2), n.s.			
	G894T rs1799983	Русские	62,50	30,21	7,29	1,65	n.s.
		Якуты	88,54	9,38	2,08	G=4,08 (d.f.=0,64)	<0,05
Тувинцы		73,96	22,92	3,13	G=0,56 (d.f.=0,91)	n.s.	
Буряты		71,88	26,04	2,08	G=0,02 (d.f.=0,91)	n.s.	
G _{H(4)} -тест (d.f.)			20,97 (6), p<0,01				
G _{H(3)} -тест (d.f.)			10,97 (4), p<0,05				
ACE	A-240T rs4291	Русские	53,68	35,79	10,53	1,78	n.s.
		Якуты	33,33	61,46	5,21	10,76	<0,001
		Тувинцы	41,05	51,58	7,37	2,54	n.s.
		Буряты	41,67	44,79	13,54	0,07	n.s.
	G _{H(4)} -тест (d.f.)			15,93 (6), p<0,05			
	G _{H(3)} -тест (d.f.)			7,63 (4), n.s.			
	A2350G rs4343	Русские	31,25	50,00	18,75	0,02	n.s.
		Якуты	27,08	64,58	8,33	11,01	<0,001
		Тувинцы	40,63	48,96	10,42	0,58	n.s.
		Буряты	30,21	51,04	18,75	0,11	n.s.
G _{H(4)} -тест (d.f.)			12,04 (6), n.s.				
G _{H(3)} -тест (d.f.)			9,08 (4), n.s.				

Таблица 2 (окончание)

Ген	SNP	Этническая группа*	Частоты генотипов, %			χ^2 (d.f.=1), G (d.f.)	p
			AA	AC	CC		
AGTR1	A1166C rs5186	Русские	55,21	38,54	6,25	0,02	n.s.
		Якуты	88,54	11,46	0	G=0,20 (d.f.=0,56)	n.s.
		Тувинцы	87,50	12,50	0	G=0,26 (d.f.=0,60)	n.s.
		Буряты	87,50	12,50	0	G=0,26 (d.f.=0,60)	n.s.
		$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	42,54 (3), p<0,001				
	$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	0,07 (2), n.s.					
	T-713G	ТТ					
		Русские	65,63	30,21	4,17	G=0,08 (d.f.=0,95)	n.s.
		Якуты	79,17	19,79	1,04	G=0,02 (d.f.=0,83)	n.s.
		Тувинцы	85,42	13,54	1,04	G=0,24 (d.f.=0,71)	n.s.
Буряты		77,08	22,92	0	G=1,36 (d.f.=0,84)	n.s.	
$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	10,89 (3), p<0,05						
$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	2,38 (2), n.s.						
GNB3	G814C rs5442	GG					
		Русские	93,75	6,25	0	—	—
		Якуты	100,00	0	0	—	—
		Тувинцы	96,88	2,08	0	—	—
	Буряты	100	0	0	—	—	
	C825T rs5443	CC					
		СТ					
		ТТ					
		Русские	57,29	37,50	5,21	0,08	n.s.
	Якуты	42,71	44,79	12,50	0,02	n.s.	
Тувинцы	54,17	39,58	6,25	0,07	n.s.		
Буряты	55,21	39,58	5,21	0,30	n.s.		
$G_{H(4)}$ -тест (d.f.)	7,50 (6), n.s.						
$G_{H(3)}$ -тест (d.f.)	5,83 (4), n.s.						

Примечание. * Число обследованных индивидов — 96 чел., за исключением выборки якутов при изучении полиморфизма по rs2070744 и VNTR гена NOS3, которая представлена 95 индивидами. Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга для высокополиморфных систем использован тест χ^2 (d.f.=1); для низкополиморфных систем — G-тест; d.f. — число степеней свободы; n.s. — различия статистически незначимы; $G_{H(4)}$ и $G_{H(3)}$ — показатели гетерогенности по частотам генотипов при сравнении всех четырех изученных этнических групп и этнических групп, относящихся к монголоидной расе, соответственно

Программа амплификации включала в себя предварительную денатурацию при 94°C в течение 5 мин, с последующими 35 циклами, включающими в себя денатурацию (30 с при 94°C), отжиг (30 с при специфической температуре для каждой пары праймеров) и элонгацию (30 с при 72°C). Программу завершала финальная элонгация в течение 3—5 мин при 72°C.

Продукты ПЦР подвергали гидролизу соответствующей эндонуклеазой рестрикции согласно протоколу фирмы-производителя («СибЭнзим», Новосибирск; «Fermentas», Литва).

Продукты гидролиза фракционировали в 3%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, или в 10%-ном полиакриламидном геле (19:1). Полиакриламидный гель окрашивали бромистым этидием после электрофореза. Результаты визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе GelDoc 2000 (BioRad, США).

Для высокополиморфных локусов оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга проводили с применением теста χ^2 , для низкополиморфных локусов — G-теста [2].

Гетерогенность по частотам аллелей оценивали по методу χ^2 , по частотам генотипов — с использованием G_{H} -теста [22], генетические расстояния — по методу Нея [19]; коэффициент генной дифференциации (G_{st}) — по [7].

Расчет индекса фиксации F_{ST} и генетических расстояний между изученными этническими группами на основании попарных сравнений значений популяционно-специфических F_{ST} проводили с использованием статистики AMOVA (пакет программ ARLEQUIN 3.1.1.1.) [30].

Генетическое разнообразие изученных локусов в обследованных этнических группах

Ген	SNP	Этническая группа	Гетерозиготность \pm s.e.		D \pm s.e.
			Наблюдаемая	Ожидаемая	
ADRB2	A46G rs1042713	Русские	0,4792 \pm 0,0510	0,4575 \pm 0,0203	+0,0474 \pm 0,0981
		Якуты	0,4375 \pm 0,0506	0,4297 \pm 0,0252	+0,0182 \pm 0,1008
		Тувинцы	0,4167 \pm 0,0503	0,4297 \pm 0,0252	-0,0303 \pm 0,1000
		Буряты	0,5208 \pm 0,0510	0,4980 \pm 0,0058	+0,0458 \pm 0,0974
	C79G rs1042714	Русские	0,4583 \pm 0,0509	0,4737 \pm 0,0164	-0,0325 \pm 0,0991
		Якуты	0,5208 \pm 0,0510	0,4444 \pm 0,0228	+0,1719 \pm 0,0884
		Тувинцы	0,3646 \pm 0,0491	0,4713 \pm 0,0171*	-0,2264 \pm 0,0814
		Буряты	0,3958 \pm 0,0499	0,3852 \pm 0,0303	+0,0276 \pm 0,1009
NOS3	T-786C rs2070744	Русские	0,3229 \pm 0,0477	0,4544 \pm 0,0209*	-0,2893 \pm 0,0774
		Якуты	0,1053 \pm 0,0315	0,0997 \pm 0,0288	+0,0556 \pm 0,1342
		Тувинцы	0,2188 \pm 0,0422	0,2109 \pm 0,0355	+0,0373 \pm 0,1080
		Буряты	0,1771 \pm 0,0390	0,1783 \pm 0,0344	-0,0070 \pm 0,1039
	VNTR	Русские	0,3021 \pm 0,0469	0,2847 \pm 0,0356	+0,0612 \pm 0,1046
		Якуты	0,0632 \pm 0,0250	0,0612 \pm 0,0237	+0,0326 \pm 0,1387
		Тувинцы	0,1458 \pm 0,0360	0,1352 \pm 0,0319	+0,0787 \pm 0,1291
		Буряты	0,1042 \pm 0,0312	0,1172 \pm 0,0304	-0,1111 \pm 0,1447
	G894T rs1799983	Русские	0,3021 \pm 0,0469	0,3476 \pm 0,0331	-0,1310 \pm 0,0990
		Якуты	0,0938 \pm 0,0297	0,1262 \pm 0,0312	-0,2574 \pm 0,1621
		Тувинцы	0,2292 \pm 0,0429	0,2491 \pm 0,0359	-0,0801 \pm 0,1448
		Буряты	0,2604 \pm 0,0448	0,2565 \pm 0,0359	+0,0154 \pm 0,1034
ACE	A-240T rs4291	Русские	0,3579 \pm 0,0492	0,4069 \pm 0,0283	-0,1204 \pm 0,0954
		Якуты	0,6146 \pm 0,0497	0,4604 \pm 0,0197**	+0,3347 \pm 0,0726
		Тувинцы	0,5158 \pm 0,0513	0,4433 \pm 0,0231	+0,1636 \pm 0,0897
		Буряты	0,4479 \pm 0,0508	0,4604 \pm 0,0197	-0,0272 \pm 0,0998
	A2350G rs4343	Русские	0,5000 \pm 0,0510	0,4922 \pm 0,0096	+0,0159 \pm 0,1005
		Якуты	0,6458 \pm 0,0488	0,4824 \pm 0,0137**	+0,3387 \pm 0,0696
		Тувинцы	0,4896 \pm 0,0510	0,4544 \pm 0,0209	+0,0775 \pm 0,0957
		Буряты	0,5104 \pm 0,0510	0,4934 \pm 0,0089	+0,0344 \pm 0,0986
AGTR1	A1166C rs5186	Русские	0,3854 \pm 0,0497	0,3802 \pm 0,0308	+0,0138 \pm 0,1015
		Якуты	0,1146 \pm 0,0325	0,1080 \pm 0,0296	+0,0608 \pm 0,1325
		Тувинцы	0,1250 \pm 0,0338	0,1172 \pm 0,0304	+0,0667 \pm 0,1314
		Буряты	0,1250 \pm 0,0338	0,1172 \pm 0,0304	+0,0667 \pm 0,1314
	T-713G	Русские	0,3021 \pm 0,0469	0,3111 \pm 0,0349	-0,0291 \pm 0,1026
		Якуты	0,1979 \pm 0,0407	0,1948 \pm 0,0350	+0,0159 \pm 0,1054
		Тувинцы	0,1354 \pm 0,0349	0,1440 \pm 0,0325	-0,0599 \pm 0,1218
		Буряты	0,2292 \pm 0,0429	0,2029 \pm 0,0354	+0,1294 \pm 0,1194
GNB3	G814C rs5442	Русские	0,0625 \pm 0,0247	0,0605 \pm 0,0234	+0,0323 \pm 0,1380
		Якуты	—	—	—
		Тувинцы	0,0208 \pm 0,0146	0,0206 \pm 0,0143	+0,0105 \pm 0,1422
		Буряты	—	—	—
	C825T rs5443	Русские	0,3750 \pm 0,0494	0,3644 \pm 0,0320	+0,0292 \pm 0,1012
		Якуты	0,4479 \pm 0,0508	0,4544 \pm 0,0209	-0,0142 \pm 0,1009
		Тувинцы	0,3958 \pm 0,0499	0,3852 \pm 0,0303	+0,0276 \pm 0,1009
		Буряты	0,3958 \pm 0,0499	0,3750 \pm 0,0312	+0,0556 \pm 0,1000

Примечание. s.e. — стандартное отклонение; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой; статистически значимые различия по уровню наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$

Результаты и обсуждение

Для большинства изученных полиморфных вариантов в обследованных этнических группах наблюдалось соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга. Отклонения от равновесия Харди—Вайнберга были зарегистрированы по одному SNP у русских (для rs2070744 гена *NOS3* из-за недостатка гетерозигот) и тувинцев (для rs1042714 гена *ADRB2* из-за недостатка гетерозигот); у якутов отклонение от равновесия показано для трех изученных полиморфных вариантов, два из которых локализованы в одном гене: по rs1799983 гена *NOS3* (из-за недостатка гетерозигот), по rs4291 и rs4343 гена *ACE* (в обоих случаях из-за избытка гетерозигот) (табл. 2, 3).

ADRB2. Два изученных полиморфных варианта (rs1042713 и rs1042714) в гене *ADRB2* характеризуются высоким уровнем гетерозиготности (табл. 3), при этом регистрируются статистически значимые различия по распределению генотипов как между всеми изученными этническими группами, так и между представителями монголоидной расы (табл. 2). Наибольшее своеобразие по частотам генотипов и аллелей по rs1042413 показано для бурят, у которых, по сравнению с другими этническими группами, зарегистрировано минимальное число индивидов с генотипом GG, более высокий процент лиц с генотипом AA (табл. 2) и самая низкая частота аллеля G (табл. 4), что определило и значимые отличия в распределении частот аллелей между данной этниче-

ской группой и другими изученными этносами (табл. 5). Значительно удалены от других этнических групп по частотам аллелей и генотипов буряты оказались и по второму из изученных в гене *ADRB2* варианту: для rs1042714 зарегистрирована максимальная частота аллеля С (табл. 4) и наибольший процент обладателей генотипа CC (табл. 2). По данному полиморфному варианту выявлены некоторые различия по распределению частот генотипов и между другими изученными этническими группами: среди якутов была зарегистрирована более высокая по сравнению с другими обследованными этносами доля лиц с генотипом CG, среди русских и тувинцев — с генотипом GG (табл. 2). По частотам аллелей данного SNP русские и тувинцы (минимальные значения частоты аллеля G) отличались от бурят (максимальное значение частоты аллеля G) (табл. 5). По обоим изученным SNP в гене *ADRB2* межэтнические различия по распределению частот аллелей и генотипов проявляются сходным образом. Это может быть следствием сцепления данных полиморфных вариантов, что ранее было показано для ряда популяций [11]. Оценки частот аллелей по rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* для изученных сибирских выборок находятся в границах общемировых значений, но несколько отличаются от данных, приведенных для европеоидов и монголоидов (табл. 4).

NOS3. В данном гене изучена изменчивость трех полиморфных вариантов — T-786C (rs2070744), локализованного в 5'UTR; VNTR, локализованного в 4-м интроне, и G894T (rs1799983), локализованного в 7-м

Таблица 4

Распределение частот аллелей изученных полиморфных вариантов (%) в различных популяциях

Ген	SNP	Ал- лель	Собственные данные				Данные литературы						
			Этнические группы				Все выборки		Европеоиды		Монголоиды		Источ- ник
			Русские	Якуты	Тувинцы	Буряты	N	min-max	N	min-max	N	min-max	
<i>ADRB2</i>	rs1042713 A46G	G	64,58	68,75	68,75	53,13	61	35,0–83,4	4	67,4–69,4	3	41,7–61,4	[32]
	rs1042714 C79G	C	61,46	66,67	61,98	73,96	60	33,0–95,5	4	50,0–95,1	3	87,8–92,0	[32]
<i>NOS3</i>	rs2070744 T-786C	T	65,10	94,74	88,02	90,10	16	41,3–100,0	5	41,3–100,0	2	100,0	[32]
	VNTR	B	82,81	96,84	92,71	93,75	18	73,3–99,0	6	73,3–89,0	12	82,0–99,0	[6]
	rs1799983 G894T	G	77,60	93,23	85,42	84,90	25 18	40,0–93,3 41,4–93,9	5 6	50,0–82,6 41,4–68,0	4 12	88,9–93,2 57,0–93,9	[32] [6]
<i>ACE</i>	rs4291 A-240T	A	71,58	64,06	66,84	64,06	5	62,0–66,2	1	62,6	2	63,3–64,6	[32]
	rs4343 A2350G	A	56,25	59,38	65,10	55,73	17	34,8–83,1	3	38,4–52,5	6	56,7–77,8	[32]
<i>AGTR1</i>	rs5186 A1166C	A	74,48	94,27	93,75	93,75	14	50,0–97,0	3	65,2–75,0	5	90,4–97,0	[32]
	T-713G	T	80,73	89,06	92,19	88,54	1	89,8	—	—	1	89,8	[14]
<i>GNB3</i>	rs5442 G814C	G	96,88	100,00	98,96	100,00	15	61,0–100,0	2	90,0	4	100,0	[32]
	rs5443 C825T	C	76,04	65,10	73,96	75,00	28 6	0,05–75,0 66,1–82,1	5 4	48,3–75,0 66,1–73,5	7 2	42,2–65,6 75,7–82,1	[32] [6]

Примечание. N — число изученных групп населения

экzone, эффект которых, как предполагают, проявляется в гаплотипспецифической манере [26]. Для изученных монголоидных популяций по этим трем SNP показан относительно невысокий уровень полиморфизма — доля гетерозиготных носителей и ожидаемая гетерозиготность не превышают 0,15, тогда как у русских эти показатели составляют более 0,28 (табл. 3). Несмотря на то, что для всех изученных этнических групп по всем вариантам гена *NOS3* выявлен однотипный характер частотного распределения генотипов (для rs2070744 — TT > TC > CC; для VNTR — BB > BA > AA; для rs1799983 — GG > GT > TT), по генотипической структуре отмечены статистически значимые различия между ними, а для rs1799983 — и между монголоидными популяциями (табл. 2). Так, для русских, в отличие от коренных народов Сибири, показаны более низкая частота генотипов TT (rs2070744), BB (VNTR), GC (rs1799983) и более высокая частота генотипов TC, AB и GT по указанным вариантам соответственно (табл. 2). Среди изученных полиморфных вариантов

гена *NOS3* только для rs1799983 установлены статистически значимые различия между изученными монголоидными этносами по частотам генотипов — специфичной генотипической структурой характеризовались якуты (табл. 2). Особенности в распределении генотипов по изученным полиморфным вариантам гена *NOS3* определили различия и по частотам — аллельных вариантов (табл. 4, 5): только между тувинцами и бурятами не зарегистрировано различий по частотам аллелей трех SNP; наиболее удаленными от других изученных этносов оказались русские.

Полученные оценки частот аллелей полиморфных вариантов гена *NOS3* для исследованных этнических групп находятся в границах общемировых данных (табл. 4). Однако следует отметить, что для сибирских популяций (как монголоидных, так и европеоидных) по VNTR-полиморфизму и rs1799983 характерен широкий разброс частот аллельных вариантов, что еще раз подтверждает важность учета популяционной принадлеж-

Таблица 5

Гетерогенность (χ^2) изученных этнических групп по частотам аллельных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы

Лocus	Сравниваемые этнические группы													
	Русские/буряты/тувинцы/якуты		Русские/буряты		Русские/тувинцы		Русские/якуты		Буряты/тувинцы		Буряты/якуты		Тувинцы/якуты	
	χ^2 (d.f.=3)	p	χ^2 (d.f.=1)	p	χ^2 (d.f.=1)	p	χ^2 (d.f.=1)	p	χ^2 (d.f.=1)	p	χ^2 (d.f.=1)	p	χ^2 (d.f.=1)	p
ADRB2, rs1042713	13,19	0,01	5,18	0,01	0,74	n.s.	0,75	n.s.	9,86	0,01	9,86	0,01	0,00	n.s.
ADRB2, rs1042714	8,83	0,05	6,86	0,01	0,01	n.s.	1,12	n.s.	6,32	0,02	2,43	n.s.	0,91	n.s.
NOS3, rs2070744	67,75	0,001	36,89	0,001	29,45	0,001	60,30	0,001	0,42	n.s.	2,92	n.s.	5,54	0,02
NOS3, VNTR	24,42	0,001	11,50	0,001	8,95	0,01	22,98	0,001	0,16	n.s.	2,00	n.s.	3,28	n.s.
NOS3, rs1799983	20,16	0,001	3,34	n.s.	3,88	0,05	19,92	0,001	0,02	n.s.	6,94	0,01	6,21	0,02
ACE, rs4291	3,28	n.s.	2,46	n.s.	0,99	n.s.	2,46	n.s.	0,32	n.s.	0,00	n.s.	0,32	n.s.
ACE, rs4343	4,44	n.s.	0,01	n.s.	3,14	n.s.	0,38	n.s.	3,51	n.s.	0,52	n.s.	1,33	n.s.
AGTR, rs5186	44,61	0,001	28,93	0,001	28,93	0,001	31,25	0,001	0,00	n.s.	0,05	n.s.	0,05	n.s.
AGTR, T-713G	11,67	0,01	4,50	0,05	11,06	0,001	5,21	0,05	1,45	n.s.	0,03	n.s.	1,09	n.s.
GNB3, rs5442	10,09	0,02	7,38	0,01	1,97	n.s.	7,38	0,01	1,73	n.s.	—	—	1,73	n.s.
GNB3, rs5443	6,93	n.s.	0,06	n.s.	0,22	n.s.	5,52	0,05	0,05	n.s.	4,47	0,05	3,54	n.s.
Суммарно	215,36 (d.f.=33)	0,001	107,11 (d.f.=11)	0,001	89,34 (d.f.=11)	0,001	157,27 (d.f.=11)	0,001	23,84 (d.f.=11)	0,02	29,20 (d.f.=10)	0,01	23,99 (d.f.=11)	0,02
r ₁			0,0195		0,0157		0,0241		0,0064		0,0063		0,0034	
r ₂			0,03786*		0,03075*		0,04993*		0,01060*		0,01137*		0,00366	

Примечание. d.f. — число степеней свободы; p — достигнутый уровень значимости; n.s. — нет различий; r₁ и r₂ — генетические дистанции, оцененные по Nei [19] и на основании попарных сравнений по F_{ST} соответственно

ности индивидов при проведении генетико-эпидемиологических исследований.

ACE. Оба изученных SNP гена *ACE* характеризовались высоким уровнем полиморфизма в обследованных этнических группах (табл. 3). Между сравниваемыми популяциями не зарегистрировано различий по распределению частот аллельных вариантов генов (табл. 4, 5), значения которых находились в границах мировых данных и были близки к оценкам, показанным для европеоидов и монголоидов. Несмотря на некоторые различия в представленности разных генотипов по rs4343 гена *ACE*, статистически значимых различий между изученными этносами не зарегистрировано, во всех популяциях преобладали лица с генотипом AG и с невысокой частотой регистрировались гомозиготы GG (табл. 2). По rs4291 специфичный характер распределения генотипов зарегистрирован у русских — частоты генотипов убывали в последовательности AA>AT>TT, тогда как для монголоидных популяций характерно преобладание лиц с гетерозиготным генотипом.

AGTR1. По полиморфным вариантам T-713G и A1166C гена *AGTR1* наблюдаются межрасовые различия в распределении генотипов (табл. 3), причем для

русских характерен более высокий уровень полиморфизма (табл. 4), хотя во всех изученных этнических группах преобладают носители генотипов AA и TT для указанных SNP соответственно (табл. 2). Только между русскими и представителями монголоидной расы показаны статистически значимые различия по распределению как частот генотипов (табл. 2), так и частот аллелей (табл. 4, 5). Полученные значения частот аллелей по rs5186 гена *AGTR1* для изученных популяций согласуются с оценками, показанными для европеоидов и монголоидов других регионов мира (табл. 4). Для SNP T-713G известны сведения о частоте аллельных вариантов только для одной японской популяции, которые оказались близки к данным, показанным для изученных в настоящем исследовании монголоидных сибирских популяций.

GNB3. Для rs5442 гена *GNB3* характерен низкий уровень полиморфизма (табл. 3): только у русских и тувинцев помимо генотипа GG с невысокой частотой регистрировался гетерозиготный генотип GA (табл. 2), таким образом, во всех изученных группах преобладал аллель G (табл. 4). Границы изменчивости частот аллелей по данному варианту в различных популяциях мира суще-

Таблица 6

Результаты анализа полокусной изменчивости изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы по AMOVA

Локус	Полокусные различия						Популяционно-специфический F_{ST} индекс на полиморфный локус				G_{ST}
	Между популяциями		Внутри популяций		Индекс фиксации (F_{ST})		Абсолютные значения (относительный уровень по сравнению со средним F_{ST})				
	Va	% изменчивости	Vb	% изменчивости	Среднее значение	p	Русские	Якуты	Тувинцы	Буряты	
<i>ADRB2</i> , rs1042713	0,0043	1,8358	0,2281	98,1642	0,0184	0,0049	0,0183 (-0,230)	0,0186 (1,475)	0,0186 (1,475)	0,0179 (-2,721)	0,0177
<i>ADRB2</i> , rs1042714	0,0022	0,9729	0,2230	99,0271	0,0097	0,0381	0,0094 (-3,593)	0,0097 (-0,092)	0,0094 (-3,301)	0,0104 (6,986)	0,0112
<i>NOS3</i> , rs2070744	0,0169	12,4507	0,1187	87,5493	0,1245	0,0000	0,1203 (-3,392)	0,1272 (2,122)	0,1250 (0,393)	0,1256 (0,899)	0,1002
<i>NOS3</i> , VNTR	0,0033	4,1882	0,0753	95,8118	0,0419	0,0000	0,0374 (-10,757)	0,0448 (7,068)	0,0424 (1,163)	0,0430 (2,600)	0,0356
<i>NOS3</i> , rs1799983	0,0034	2,7151	0,1231	97,2849	0,0272	0,0010	0,0250 (-7,830)	0,0296 (9,040)	0,0271 (-0,326)	0,02691 (-0,884)	0,0244
<i>ACE</i> , rs4291	0,0001	0,04041	0,2226	99,9596	0,0004	0,3069	0,0008 (105,228)	0,0002 (-51,463)	0,0004 (-1,219)	0,0002 (-51,463)	0,0042
<i>ACE</i> , rs4343	0,0005	0,2008	0,2414	99,7993	0,0020	0,1887	0,0019 (-6,413)	0,0020 (-1,148)	0,0023 (13,973)	0,0019 (-6,413)	0,0057
<i>AGTR</i> , rs5186	0,0090	9,0054	0,0908	90,9946	0,0901	0,0000	0,0848 (-5,813)	0,0920 (2,116)	0,0917 (1,849)	0,0917 (1,849)	0,0728
<i>AGTR</i> , T-713G	0,0019	1,7232	0,1062	98,2768	0,0172	0,0088	0,0148 (-14,055)	0,0176 (2,304)	0,0189 (9,446)	0,0176 (2,304)	0,0164
<i>GNB3</i> , rs5442	0,0002	1,5817	0,0102	98,4184	0,0158	0,0098	0,0057 (-64,298)	0,0209 (32,409)	0,0157 (-0,520)	0,0209 (32,409)	0,0158
<i>GNB3</i> , rs5443	0,0015	0,7440	0,1984	99,2560	0,0074	0,0704	0,0079 (5,346)	0,0067 (-10,498)	0,0076 (1,678)	0,0077 (3,474)	0,0095

Примечание. Va — межпопуляционная дисперсия; Vb — внутрипопуляционная дисперсия; p — достигнутый уровень значимости; G_{ST} — коэффициент генной дифференциации

ственны (размах изменчивости около 40%), при этом оценки частот аллелей, полученные в настоящем исследовании, оказались сопоставимы с таковыми, показанными для других монголоидных и европеоидных популяций (табл. 4). По частотам аллелей rs5442 гена *GNB3* наиболее выраженные отличия регистрировались между русскими (частота аллеля G равна 0,9688) и двумя монголоидными популяциями (якутами и бурятами), у которых был зарегистрирован только гомозиготный генотип GG (табл. 3–5).

Вариант С825Т (rs5443) гена *GNB3* характеризовался средним уровнем полиморфизма (табл. 3). Между изученными этносами наблюдались невысокие различия по частотам аллелей и генотипов (табл. 2, 4). По данному SNP специфичность в распределении генотипов и аллелей показана для якутов, у которых по сравнению с другими сибирскими популяциями с более высокой частотой регистрировались гетерозиготы и гомозиготы по аллелю Т (табл. 2) и соответственно зафиксирована самая низкая частота аллеля С (табл. 4). Статистически значимые различия по распределению частот аллелей по rs5443 показаны между якутами и русскими, а также между якутами и бурятами (табл. 5). Полученные оценки частот аллелей для полиморфного варианта С825Т гена *GNB3* находятся в границах общемировых величин, при этом значения частот для европеоидных и монголоидных популяций перекрываются (табл. 4).

Обследованные сибирские этнические группы различаются между собой по генетической структуре большинства проанализированных локусов. Из 11 изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы только для трех (rs4291 и rs4343 гена *ACE* и rs5443 гена *GNB3*) не установлено межэтнических различий по частотам аллелей (табл. 4, 5). Русские жители в большей степени отличаются от изученных монголоидных популяций, чем последние различаются между собой. Наибольший вклад в величину тотальной гетерогенности по частотам аллелей между русскими и этническими группами монголоидной расы вносят полиморфные варианты гена *NOS3* (VNTR и rs2070744), rs5186 гена *AGTR1*; наряду с указанными между русскими и тувинцами регистрируются статистически значимые различия по варианту Т-713С гена *AGTR1*, между русскими и якутами — по rs1799983 гена *NOS3* (табл. 5). Несмотря на то, что при сравнении монголоидных популяций Сибири также получена статистически значимая величина суммарной гетерогенности по частотам аллелей, число SNP, вносящих существенный вклад в ее величину, невелико: для бурят и тувинцев — это оба изученных варианта гена *ADRB2* (rs1042713 и rs1042714); для бурят и якутов — rs1042713 гена *ADRB2* и rs1799983 гена *NOS3*; для тувинцев и якутов — rs2070744 и rs1799983 гена *NOS3*.

Генетические расстояния свидетельствуют, что русские по генетическому разнообразию генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее

удалены от изученных монголоидных этносов, при этом наибольшие расстояния показаны между русскими и якутами, наименьшие — между русскими и тувинцами (табл. 5). Среди монголоидных популяций по генетической структуре кандидатных генов заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее близки оказались якуты и тувинцы, тогда как буряты равноудалены как от тувинцев, так и от якутов.

Наибольший процент изменчивости по изученным маркерным системам приходится на внутривнутрипопуляционный (внутриэтнический) уровень — этот показатель варьирует от 87,5% для rs2070744 гена *NOS3* до 99,96% для rs4291 гена *ACE* (табл. 6). Однако только для двух изученных SNP гена *ACE* (rs4291 и rs4343) и одного полиморфного варианта гена *GNB3* (rs5443) индекс фиксации F_{ST} , рассчитанный с использованием статистики AMOVA, не достигал статистически значимых величин. По этим же полиморфным вариантам получены минимальные значения коэффициента генной дифференциации G_{st} (менее 0,01), наибольшие величины данного показателя выявлены для rs2070744 и VNTR гена *NOS3* и rs5186 гена *AGTR1* (табл. 6). Согласно величинам популяционно-специфического индекса F_{ST} (сопоставление направленности отклонений значений популяционно-специфического F_{ST} от величины индекса фиксации), 5 из 11 изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы можно отнести к числу расоспецифичных: rs2070744 и VNTR гена *NOS3*, вариант Т-713С и rs5186 гена *AGTR1*, rs4291 гена *ACE* (табл. 6).

Для большинства изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы известно их функциональное значение. Два изученных SNP гена β_2 -адренорецептора — rs1042713 и 1042714 — являются несинонимичными заменами, приводящими к замене аргинина на глицин в положении 16 и глутамина на глутаминовую кислоту в положении 27 соответственно, что оказывает влияние на функциональное состояние рецептора. Установлены ассоциации полиморфных вариантов данного гена с нарушением обмена веществ, развитием гипертензии, сердечной недостаточности, бронхиальной астмы, особенностями лекарственного ответа на прием β -блокаторов и β_2 -антагонистов [11, 16, 17].

По функциональной значимости отличаются и изученные полиморфные варианты гена *NOS3*. Показано, что 27-нуклеотидный повтор, локализованный в интроне гена *NOS3*, может действовать как энхансер/репрессор экспрессии *NOS3* [23, 26]. Уровень экспрессии данного гена, концентрации белка eNOS и его ферментативная активность определяются числом повторов в VNTR, и, возможно, опосредуются Т-786С-полиморфным вариантом в промоторном регионе данного гена [23]. Также было установлено, что VNTR гена *NOS3* продуцирует малую РНК, которая ингибирует экспрессию eNOS на транскрипционном

уровне [28]. Третий изученный SNP в гене *NOS3* — rs1799983 приводит к замене аминокислоты в оксигеназном домене (Glu вместо Asp). Аллель 298Asp (894T) имеет более короткий период полужизни в культуре эндотелиальных клеток вследствие большей подверженности гидролизу [24].

Изученные SNP гена *ACE* — A-240T и A2350G — относятся к числу полиморфных вариантов, наиболее значимо влияющих на концентрацию его продукта [29]. Локализованный в гене *AGTR1*, полиморфный вариант A1166C (rs5186) влияет на функциональную активность рецептора — аллель 1166C обуславливает повышенную чувствительность рецептора к ангиотензину II [25]. Вариант C825T гена *GNB3*, локализованный в экзоне 10, приводит к альтернативному сплайсингу и синтезу укороченного варианта белка — GB3_s. Несмотря на делецию 41 аминокислоты, этот вариант остается функционально активным; вместе с тем, имеется сильная ассоциация между аллелем 825T, присутствием GB3_s и усиленной передачей сигнала [21].

Важно отметить, что ряд закономерностей в межэтнических различиях по генетическому разнообразию, выявленных при изучении изменчивости генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы, согласуются с таковыми, полученными при изучении полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов [3], но есть и некоторые отличительные черты. Так, для обеих групп маркеров русские оказались более удалены от всех монголоидных популяций, при этом наименьшие расстояния имели место при сравнении русских и тувинцев. В то же время, если по генам-кандидатам сердечно-сосудистой патологии русские были более удалены от якутов, чем от бурят, то для генов интерлейкинов и их рецепторов показана иная зависимость. Определенные различия по величине генетических расстояний наблюдаются и между монголоидными популяциями: при анализе генов-кандидатов сердечно-сосудистой патологии более близкими между собой оказались якуты и тувинцы, тогда как по генам интерлейкинов и их рецепторов между данными этносами показаны максимальные различия, а минимальные дистанции — между якутами и бурятами. Это свидетельствует о важности изучения этнических групп по широкому спектру полиморфных вариантов генов-кандидатов мультифакториальных заболеваний, чтобы, с одной стороны, расширить представления о специфике генофондов этнотерриториальных групп населения, с другой, по мере накопления сведений, оценить эффекты взаимодействия средовых и генетических факторов на формирование предрасположенности и выявить этноспецифические особенности в структуре наследственной предрасположенности к патологическим состояниям.

Список литературы

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — Вып. 5. — С. 121—123.
2. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. — М.: Наука, 1991. — 271 с.
3. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона (принята к опубликованию).
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. — 480 с.
5. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. — 2009. — №3. — С. 31—48.
6. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. — Томск: Печатная мануфактура, 2007. — 320 с.
7. Спицын В.А., Казаченко Б.Н., Шебан Г.В. Генная дифференциация среди коренного населения Северной Азии: степень генного разнообразия на различных уровнях иерархической структуры // Популяционно-генетические исследования народов Южного Урала. — Уфа: БФАН СССР, 1981. — С. 72—82.
8. Cattaruzza M., Guzik T.J., Slodowski W. et al. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease // Circ. Res. — 2004. — Vol. 95. — P. 841—847.
9. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease // Annu. Rev. Med. — 1997. — №48. — P. 489—509.
10. Deichmann K.A., Schmidt A., Heinzmann A. et al. Association studies on beta2-adrenoceptor polymorphisms and enhanced IgE responsiveness in an atopic population // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — №6. — P. 794—799.
11. Dewar J.C., Wilkinson J., Wheatley A. et al. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated immunoglobulin E levels in asthmatic families // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 100. — P. 261—265.
12. Doria A., Ji L., Warram J.H., Krolewski A.S. Dde 1 polymorphism in the AGTR1 gene // Hum. Mol. Genet. — 1994. — Vol. 3. — P. 1444.
13. Ehlers M.R.W., Fox E.A., Strydom D.J., Riordan J.F. Molecular cloning of human testicular angiotensin-converting enzyme: the testis isozyme is identical to the C-terminal half of endothelial angiotensin-converting enzyme // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1989. — Vol. 89. — P. 7741—7745.
14. Hashizume K., Mashima Y., Fumayama T. et al. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — 2005. — Vol. 46. — №6. — P. 1993—2001.
15. Hsieh Y.-Y., Chang C.-C., Tsai F.-J. et al. Angiotensin I-converting enzyme ACE 2350*G and ACE-240*T-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibility to endometriosis // Mol. Hum. Reproduction. — 2004. — Vol. 11. — №1. — P. 11—14.
16. Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S. et al. beta2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-block therapy after an acute coronary syndrome // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 1526—1533.
17. Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations // Metabolism. — 2007. — Vol. 56. — №6. — P. 757—765.

17. Murphy T.J., Alexander R.W., Griendling K.K. et al. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor // *Nature*. — 1991. — Vol. 351. — P. 233–236.
18. Nei M. Genetic distance between populations // *Amer. Natur.* — 1972. — Vol. 106. — №949. — P. 283–292.
19. Novoradovsky A., Brantly M.L., Waclawiw M.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in α 1-antitrypsin deficiency // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 20. — P. 441–447.
20. Roskopf D., Busch S., Manthey I. et al. G protein in beta 3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — №1. — P. 33–41.
21. Sokal R.R., Rohlf F.J. *Biometry*. — N.Y.: W.H. Freeman and Co., 1980. — 856 p.
22. 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. — Vol. 49. — P. 847–852.
23. Tesauro M., Thompson W.C., Rogliani P. et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary disease: cleavage of proteins with aspartat vs glutamate at position 298 // *Proc. Nat. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 2832–2835.
24. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Buikema H., Van Gilst W.H. Is the A1166C polymorphism of the angiotensin II type I receptor involved in cardiovascular disease? // *Eur. Heart. J.* — 1998. — Vol. 19. — Suppl. G13–17.
25. Wang J., Dudley D., Wang X.L. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency modifiable by cigarette smoking // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1–4.
26. Wilcox J.N., Subramanian R.R., Sundell C.L. et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 2479–2488.
27. Zhang M.-X., Ou H., Shen Y.H. et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA // *PNAS*. — 2005. — Vol. 102. — P. 16967–16972.
28. Zhu X., Bouzekry N., Southam L. et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 68. — P. 1139–1148.
29. <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3> — Manual for v.3.1.1.1.
30. <http://www.hugenavigator.net>
31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>

Genetic variation in the candidate genes for cardiovascular diseases in representatives of four ethnic groups from Siberia

Kucher A.N.¹, Babushkina N.P.¹, Markova V.V.¹, Polovkova O.G.¹, Zheykova T.V.¹, An A.R.², Nazarenko M.S.^{1,2}, Botkina O.Y.¹, Bragina E.Y.¹, Golubenko M.V.¹, Eremina E.R.³, Puzyrev V.P.^{1,2}

- ¹ — Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk Scientific Center SD RAMS
Ushaika Embankment, 10, Tomsk, 634050, Russia; fax: (3822)513744; e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru
- ² — Siberian State Medical University,
Moscowski Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia, fax: (3822) 533309; e-mail: office@ssmu.net.ru
- ³ — Buryat branch of Research Institute of Medical Genetics of the SD RAMS,
Stroiteley Avenue, 2a, Ulan-Ude, 670042; e-mail: ereelrob@mail.ru

In paper, the results of study of polymorphism in candidate genes for cardiovascular diseases: *ADRB2* (rs1042713 — A46G и rs1042714 — C79G), *NOS3* (rs2070744 — T-786C, rs1799983 — G894T и VNTR), *ACE* (rs4291 — A-240T и rs4343 — A2350G), *AGTR1* (rs5186 — A1166C и T-713G) и *GNB3* (rs5442 — G814C и rs5443 — C825T), in the samples of four ethnic groups from Siberia (Buryats, Yakuts, Tuvinians and Russian population) are presented. The investigated groups are characterized by high heterogeneity in allele frequencies: of 11 polymorphisms studied, only 3 did not show interethnic differences (rs4291 and rs4343 in *ACE* and rs5443 in *GNB3*). There are more differences between Russians and Mongoloid populations than between Mongoloid populations. The biggest contribution into the total heterogeneity between Russians and Mongoloid ethnic groups was due to the variants in *NOS3* (VNTR and rs2070744), *AGTR1* (rs5186); between Russians and Tuvinians — T-713C in *AGTR1*, between Russians and Yakuts — rs1799983 in *NOS3*. For Mongoloid populations, statistically significant values of total heterogeneity were obtained as well, mostly due to the following SNPs: between Buryats and Tuvinians — rs1042713 and rs1042714 in *ADRB2*; between Buryats and Yakuts — rs1042713 in *ADRB2* and rs1799983 in *NOS3*; between Tuvinians and Yakuts — rs2070744 and rs1799983 in *NOS3*. According to population-specific F_{st} index, 5 of 11 variants in candidate genes of cardiovascular diseases can be classified as race-specific (rs2070744 and VNTR in *NOS3*, T-713G and rs5186 in *AGTR1*, rs4291 in *ACE*).

Key words: polymorphism, candidate genes for cardiovascular diseases