

УДК 577.21

Участие гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к инфаркту миокарда

Р. М. Барсова^{1,2}, Б. В. Титов^{1,2}, Н. А. Матвеева^{1,2}, А. В. Фаворов^{3,4}, И. Н. Рыбалкин², Т. Н. Власик², Э. М. Тарарак², Т. С. Сухина², Р. М. Шахнович², М. Я. Руда², О. О. Фаворова^{1,2*}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

²Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития Российской Федерации, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 3

⁴Oncology Biostatistics and Bioinformatics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21205, US

*E-mail: olga_favorova@mail.ru

Поступила в редакцию 10.02.2012 г.

РЕФЕРАТ Проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных участков (SNP) $-509C>T$ (rs1800469), $869T>C$ (rs1982073), $915G>C$ (rs1800471) гена трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGFB1*), влияющих на уровень продукции цитокина TGF- β 1, у больных инфарктом миокарда (ИМ) (406 человек) и в контрольной группе (198 человек), все русские по этнической принадлежности. Наблюдалась значимая позитивную ассоциацию частот носительства аллеля *TGFB1** $-509T$ ($p = 0.046$, ОШ = 1.45, 95% ДИ: 1.02–2.06) и генотипов *TGFB1** $869T/T$ ($p = 0.0024$, ОШ = 1.75, 95% ДИ: 1.22–2.51) и *TGFB1** $915G/G$ ($p = 0.048$, ОШ = 1.76, 95% ДИ: 1.05–2.97) с ИМ. Анализ неравновесия по сцеплению между этими SNP показал, что выявленные ассоциации можно рассматривать как не зависящие друг от друга. Комплексный анализ ассоциации ИМ с носительством сочетаний аллелей/генотипов указанных SNP свидетельствует о кумулятивных эффектах этих SNP. При анализе предрасположенности к раннему ИМ (≤ 50 лет) обнаружена позитивная ассоциация аллеля *TGFB1** $-509T$ ($p = 0.002$, ОШ = 2.24, 95% ДИ: 1.35–3.71) и генотипа *TGFB1** $869T/T$ ($p = 0.008$, ОШ = 1.93, 95% ДИ: 1.18–3.15), а также аддитивность их вкладов. Анализ предрасположенности к повторным ИМ выявил ассоциацию генотипа *TGFB1** $-509T/T$ ($p = 0.0078$, ОШ = 2.60, 95% ДИ: 1.28–5.28). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к ИМ, в том числе к раннему и повторным ИМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА инфаркт миокарда, русские, гены, аллельный полиморфизм, трансформирующий фактор роста β 1, *TGFB1*, APSampler.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ dNTP – дезоксинуклеозидтрифосфат; LD – неравновесное сцепление; SD – стандартное отклонение; SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism); TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета 1; *TGFB1* – ген TGF- β 1; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОШ – отношение шансов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПЦР-SSP – ПЦР с применением аллель-специфических праймеров; ср. возраст – средний возраст; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Абсолютное большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляет собой комплексные полигенные заболевания. К настоящему времени выявлено множество генетических маркеров ССЗ, среди которых особое место занимают гены, кодирующие

белки, вовлеченные в атеросклеротический процесс. Это справедливо и для ишемической болезни сердца (ИБС), одной из форм которой является инфаркт миокарда (ИМ). Среди этих маркеров можно выделить ген *TGFB1*, продукт которого – трансформирующий фактор роста бета 1, входит в суперсемейство

цитокинов TGF- β и выполняет как проатерогенную, так и антиатерогенную функцию. Особый интерес представляют три однонуклеотидных полиморфизма (SNP) этого гена: rs1800469 (SNP -509C>T) в промоторной области, rs1982073 (SNP 869T>C, Leu10Pro) и rs1800471 (SNP 915G>C, Arg25Pro) в сигнальной последовательности (экзон 1) [1]. Все исследованные полиморфизмы влияют на уровень продукции TGF- β 1; по данным [2–4], аллель T SNP -509C>T, аллель T SNP 869T>C и генотип G/G SNP 915G>C связаны с более высоким уровнем белка в плазме крови.

Анализу ассоциаций названных полиморфных участков с развитием ИБС и ИМ посвящен ряд работ, в одних из которых ассоциации были выявлены [1, 5, 6], а в других – нет.

Поскольку, как это было окончательно доказано в последние годы, генетическая предрасположенность ко многим полигенным заболеваниям отличается в различных этнических группах, исследования необходимо проводить в этнически гомогенных популяциях. У этнических русских ассоциации SNP 869T>C и 915G>C гена *TGF β 1* с развитием ИМ и других ССЗ не исследовали. Ранее на относительно небольших выборках мы наблюдали позитивную ассоциацию аллеля *TGF β 1**-509T с развитием ИМ в составе сочетаний с аллелями/генотипами других генов системы воспаления, а также участие «альтернативного аллеля» -509*С в протективных сочетаниях [7]. В настоящей работе на выборке более чем из 400 русских больных проведен поиск ассоциации полиморфизмов rs1800469 (SNP -509C>T), rs1982073 (SNP 869T>C, Leu10Pro) и rs1800471 (SNP 915G>C, Arg25Pro) гена *TGF β 1* с развитием ИМ, а также анализ их гаплотипов у здоровых индивидов. Анализировали распределение аллелей и генотипов данных полиморфных участков, сравнивая разные возрастные группы больных и здоровых, а также группы больных, перенесших первый и повторный(е) ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования методом «случай-контроль» использовали образцы из коллекции крови и геномной ДНК 406 больных ИМ, русских по этнической принадлежности, средний возраст (ср. возраст) \pm стандартное отклонение (SD) – 57.5 \pm 12.8 лет. Из них 272 мужчины (ср. возраст – 53.4 \pm 11.9 лет) и 134 женщины (ср. возраст – 65.6 \pm 10.3 лет). Контрольная группа состояла из 198 лиц, русских, без ССЗ в анамнезе, ср. возраст – 59.8 \pm 13.3 лет. Из них 112 мужчин (ср. возраст – 57.1 \pm 11.9 лет) и 86 женщин (ср. возраст – 63.2 \pm 14.2 лет).

Диагноз ИМ ставили на основании критериев АНА/ESC 2001 г. Лица контрольной группы прохо-

дили обследование для исключения ИБС. От всех больных или их родственников, а также индивидов контрольной группы получено информированное согласие на проведение исследования.

ДНК выделяли из периферической крови с помощью модифицированного метода с использованием экстракции смесью фенол-хлороформ [8].

Полиморфные участки гена *TGF β 1* анализировали методом ПЦР-SSP. Фрагмент ДНК длиной 283 п.н., содержащий SNP 869T>C, амплифицировали с использованием аллель-специфических праймеров: 5'-AGCAGCGGTAGCAGCAGCA-3' (SSP T), 5'-GCAGCGGTAGCAGCAGCG-3' (SSP C) и общего праймера 5'-CTACCTTTTGCCGGGAGACC-3'. В случае SNP 915G>C амплифицировали фрагмент ДНК длиной 125 п.н. с использованием аллель-специфических праймеров: 5'-TG GTGCTGACGCCTGGCCG-3' (SSP G), 5'-TG GTGCTGACGCCTGGCCC-3' (SSP C) и общего праймера 5'-GGCGAGCCGCAGCTTGGACA-3'. Все праймеры сконструированы с помощью пакетов программ Vector NTI 7.1 и Primo [9]. Амплификационная смесь (10 мкл) содержала 70 мМ Трис-НСl (рН 9.0), 20 мМ (NH₄)₂SO₄, 1.0 мМ MgCl₂, 0.025% Твин-20, 0.025% NP-40, по 5 пмоль каждого праймера, 0.2 мМ dNTP, 0.5 ед. Taq-полимеразы и 100–200 нг ДНК, минеральное масло. Программа амплификации: 95°C, 5 мин. Затем 10 циклов: 95°C – 1 мин, 64°C – 1 мин, 72°C – 1 мин; и 20 циклов: 95°C – 30 с, 58°C – 50 с, 72°C – 50 с. ПЦР проводили в амплификаторе MC16 (ООО «ДНК-технология», Россия). Присутствие продуктов амплификации проверяли электрофорезом в 2% агарозном геле в присутствии бромида этидия. SNP -509C>T анализировали как описано в [7].

Статистический анализ

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга и неравновесия по сцеплению (LD) проводили с использованием свободно распространяемой программы Haploview 4.0 [10]. Частоты носительства аллелей и генотипов отдельных SNP в различных группах сравнивали с помощью точного двустороннего критерия Фишера с использованием онлайн-версии программы GraphPad InStat [11]. Для выявления значимой связи с ИМ носительства сочетаний аллелей/генотипов исследуемых полиморфных участков гена *TGF β 1* применяли программное обеспечение APSampler [12, 13], оценивая значимость ассоциации каждого найденного основным алгоритмом сочетания по значению точного одностороннего критерия Фишера. Значимым считали различие сравниваемых частот при $p \leq 0.05$.

Ассоциация инфаркта миокарда с носительством сочетаний аллелей/генотипов трех SNP гена *TGFB1*

SNP гена <i>TGFB1</i> *			Носители (%) / неносители (%) сочетания		Значение <i>p</i> при сравнении частот**	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
-509C>T	869T>C	915G>C	Пациенты (N = 397)	Контрольная группа (N = 198)		
Предрасполагающие сочетания						
T	T/T	G	116 (29.2)/281 (70.8)	33 (16.7)/165 (83.3)	0.00048	2.06 (1.34–3.18)
T	T/T	-	116 (29.2)/281 (70.8)	33 (16.7)/165 (83.3)	0.00048	2.06 (1.34–3.18)
-	T/T	G	181 (45.6)/216 (54.4)	64 (32.3)/134 (67.7)	0.0012	1.75 (1.23–2.51)
T	-	G	273 (67.2)/ 133 (32.8)	116 (58.6)/ 82 (41.4)	0.023	1.45 (1.02–2.06)
Протективные сочетания						
C	C	C	17 (4.3)/380 (95.7)	23 (11.6)/175 (88.4)	0.00097	0.34 (0.18–0.65)
-	C	C	20 (5.0)/377 (95.0)	23 (11.6)/175 (88.4)	0.0036	0.40 (0.22–0.75)
C	-	C	31 (7.8)/375 (92.2)	29 (14.6)/169 (85.4)	0.0061	0.48 (0.28–0.83)
C	C	-	190 (47.9)/207 (52.1)	117 (59.1)/81 (40.9)	0.0062	0.64 (0.45–0.90)

*Для каждого из трех SNP аллель (генотип) риска показан на более темном цветном фоне, чем протективный аллель.
 **Представлены в порядке убывания уровня значимости для предрасполагающих и протективных сочетаний по отдельности.

Оценивая отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ), исключали из числа статистически значимых ассоциаций те, для которых ДИ пересекал 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено геномное типирование полиморфных участков -509C>T, 869T>C и 915G>C гена *TGFB1* у больных ИМ и индивидов без ССЗ в анамнезе (все русские по этнической принадлежности) с последующим анализом возможной ассоциации этих полиморфизмов с развитием ИМ. Не наблюдали отклонений в распределении аллелей и генотипов этих полиморфизмов от равновесия Харди-Вайнберга в контрольной группе. В группе больных равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось для SNP 869T>C и 915G>C, но не для -509C>T ($p = 0.0007$).

Частоты носительства аллелей и генотипов гена *TGFB1* у пациентов с ИМ и в контрольной группе приведены на рис. 1. Среди больных значимо чаще, чем в контрольной группе, встречались носители ал-

леля *TGFB1**-509T (в составе генотипов T/T и C/T) ($p = 0.046$, ОШ = 1.45, 95% ДИ: 1.02–2.06) и реже – генотипа *TGFB1**-509C/C ($p = 0.046$, ОШ = 0.69, 95% ДИ: 0.49–0.98). Кроме того, у них чаще встречались генотипы *TGFB1**869T/T ($p = 0.0024$, ОШ = 1.75, 95% ДИ: 1.22–2.51) и *TGFB1**915G/G ($p = 0.048$, ОШ = 1.76, 95% ДИ: 1.05–2.97). Соответственно в контрольной группе было больше носителей аллелей *TGFB1**869C (сумма генотипов C/C и C/T) ($p = 0.0024$, ОШ = 0.57, 95% ДИ: 0.40–0.81) и *TGFB1**915C (сумма генотипов C/C и G/C) ($p = 0.048$, ОШ = 0.57, 95% ДИ: 0.34–0.96). Таким образом, носительство аллеля *TGFB1**-509T, или генотипа *TGFB1**869T/T, или генотипа *TGFB1**915G/G может рассматриваться как фактор риска развития ИМ. При этом ассоциация с ИМ носительства генотипа *TGFB1**869T/T в 20 раз более значима, чем с остальными маркерами.

В связи с тем, что все исследуемые полиморфизмы находятся в одном гене, и учитывая опубликованные данные о неравновесном сцеплении полиморфных участков в этой области [14–16], мы проанализи-

ровали возможные гаплотипы этих SNP. Мы ограничились контрольной группой, поскольку в ней уравнение Харди-Вайнберга соблюдалось во всех исследованных полиморфных участках. Расчет попарного неравновесия по сцеплению между SNP -509C>T, SNP 915G>C и 869T>C, выполненный с помощью программы Haploview 4.0 [10], выявил слабое сцепление ($r^2 < 0.05$ для всех пар). Вероятно, ассоциации ИМ с носительством аллелей этих SNP можно рассматривать как независимые друг от друга. Это дало основание проанализировать ассоциацию совместного носительства аллелей/генотипов этих полиморфизмов с развитием ИМ, используя результаты подсчетов с помощью программного обеспечения APSampler (таблица).

Как видно из данных таблицы, совместное носительство аллеля *TGFB1**-509T и генотипа *TGFB1**869T/T, каждый из которых является фактором риска развития ИМ (см. рис. 1А,Б), приводит к возрастанию как уровня значимости ассоциации с ИМ ($p = 0.00048$), так и значения ОШ (равно 2.06), по сравнению с носительством каждого из них. Добавление к этому биаллельному сочетанию аллеля *TGFB1**915G, носительство которого в отдельности не ассоциировано с ИМ (см. рис. 1В), сохраняет неизменными значения p и ОШ, поскольку все носители сочетания (*TGFB1**-509T + *TGFB1**869T/T) несли также аллель *TGFB1**915G. Носительство двух других биаллельных сочетаний (*TGFB1**869T/T + *TGFB1**915G) и (*TGFB1**-509T + *TGFB1**915G) характеризуется меньшими уровнями значимости ($p = 0.0012$ и 0.023 соответственно) и значений ОШ (1.75 и 1.45 соответственно), чем сочетание (*TGFB1**-509T + *TGFB1**869T/T).

Совместное носительство аллелей *TGFB1**-509C, *TGFB1**869C и *TGFB1**915C также высокозначимо, но негативно ассоциировано с ИМ (таблица). Поодиночке негативная ассоциация с ИМ показана для двух последних аллелей, но не для *TGFB1**-509C (см. рис. 1). В этом случае уровень значимости и отличие величины ОШ от 1 для трехаллельного сочетания ($p = 0.00097$, ОШ = 0.34) больше, чем для всех трех входящих в его состав биаллельных сочетаний (p от 0.0036 до 0.0062; ОШ от 0.40 до 0.64). При этом аллели/генотипы трех SNP, входящие в протективное сочетание, являются альтернативными по отношению к аллелям, входящим в предрасполагающее сочетание.

Известно, что факторы генетического риска часто более значимы для развития ИМ у более молодых индивидов (при раннем ИМ). Исходя из этого, проанализировали распределение частот аллелей/генотипов полиморфных участков в различных возрастных подгруппах больных ИМ. При выделении подгруппы лиц, у которых ИМ развился до 50 лет

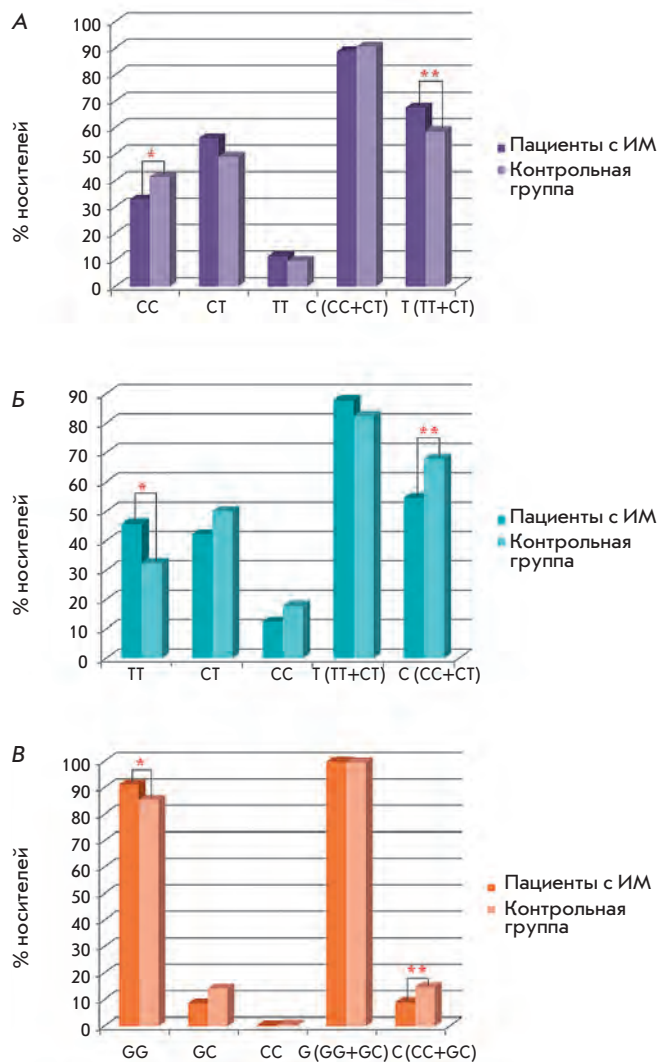


Рис. 1. Частоты носительства аллелей и генотипов полиморфных участков гена *TGFB1* у пациентов с ИМ и индивидов контрольной группы. А – SNP -509C>T. * $p = 0.046$, ОШ = 0.69; ** $p = 0.046$, ОШ = 1.45. Б – SNP 869T>C. * $p = 0.0024$, ОШ = 1.75; ** $p = 0.0024$, ОШ = 0.57. В – SNP 915G>C. * $p = 0.048$, ОШ = 1.76; ** $p = 0.048$, ОШ = 0.57.

включительно (121 человек), и сравнении их с общей контрольной группой наблюдали различия, сходные с различиями в общей выборке. Так, в группе пациентов моложе 50 лет чаще встречались носители аллеля *TGFB1**-509T ($p = 0.002$, ОШ = 2.24, 95% ДИ: 1.35–3.71) и генотипа *TGFB1**869T/T ($p = 0.008$, ОШ = 1.93, 95% ДИ: 1.18–3.15), а в контрольной группе – носители генотипа *TGFB1**-509C/C ($p = 0.002$, ОШ = 0.45, 95% ДИ: 0.27–0.74) и аллеля *TGFB1**869C ($p = 0.008$, ОШ = 0.52, 95% ДИ: 0.32–0.85). Кроме того,

при комплексном анализе было выявлено ассоциированное с ранним ИМ сочетание носительства аллеля *TGFB1**-509T и генотипа *TGFB1**869T/T ($p = 0.00015$, ОШ = 2.73, 95% ДИ: 1.60–4.63), аналогичное полученному в общей группе.

Далее мы разделили группу больных на подгруппы с одним ИМ (73 человека) и с повторным(и) ИМ (226 человек) и сравнили их генотипы между собой. Выявили ассоциацию только одного SNP: генотип *TGFB1**-509T/T чаще встречался у больных с повторными ИМ, чем у перенесших один ИМ ($p = 0.0078$, ОШ = 2.60, 95% ДИ: 1.28–5.28), в то время как аллель *TGFB1**-509C был протективным ($p = 0.016$, ОШ = 0.38, 95% ДИ: 0.19–0.78). Обнаруженные комплексным анализом сочетания оказались менее значимыми, чем одиночная ассоциация SNP -509C>T.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этой работе представлены данные о распределении аллелей и генотипов трех функционально значимых полиморфных участков гена *TGFB1* в популяционной выборке индивидов русской этнической принадлежности (контрольная группа). Мы смогли найти опубликованные данные о частоте аллелей/генотипов только одного из исследованных нами SNP у русских, а именно 869T>C, причем в группе мужчин [17]. Полученные в этом исследовании частоты генотипов близки к частотам, определенным в нашей работе (рис. 2Б). На рис. 2 представлены сведения не только для русских, но и опубликованные данные о распределении генотипов SNP -509C>T, SNP 869T>C и SNP 915G>C гена *TGFB1* в различных популяциях европеоидов. В целом, наблюдавшиеся нами у русских частоты генотипов укладываются в довольно широкий диапазон частот, описанных для различных популяций Европы. При этом картина различается для отдельных SNP: если по полиморфизму 915G>C наблюдается полное единообразие распределения генотипов во всех исследованных популяциях европеоидов (рис. 2В), то в случае SNP -509C>T и SNP 869T>C этнические различия достигают уровня значимости при сравнении частот генотипов -509T/T у русских и итальянцев ($p = 0.001$) (рис. 2А).

Эти данные могут отражать различия в характере сцепления полиморфизмов гена *TGFB1* в разных популяциях. Хотя во многих работах у европеоидов выявляли различные гаплотипы, содержащие исследуемые полиморфизмы гена *TGFB1*, мы не получили подобных данных для русских. Вероятно, это связано с популяционно-специфическим характером формирования паттернов LD, а наблюдаемые различия отражают значительную этноспецифическую вариативность гаплотипических блоков [18].

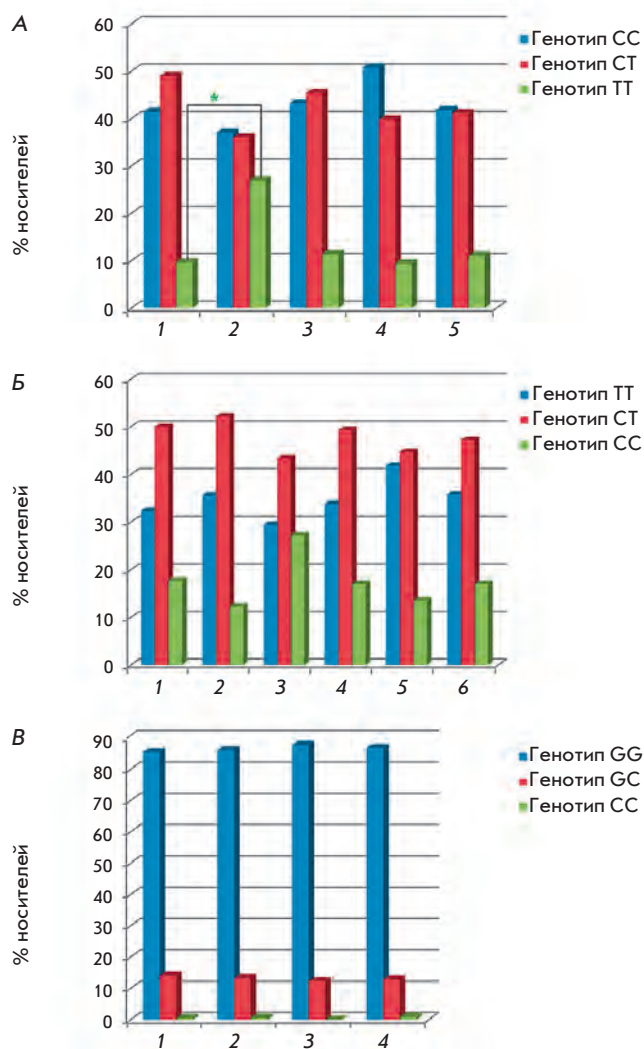


Рис. 2. Частоты генотипов полиморфных участков гена *TGFB1* в различных популяциях европеоидов. А – SNP -509C>T. 1 – Россия, контрольная группа настоящего исследования; 2 – Италия [6]; 3 – Германия [5]; 4 – Англия [14]; 5 – исследование ЕСТИМ (Франция + Северная Ирландия) [1]. Б – SNP 869T>C. 1 – Россия, контрольная группа настоящего исследования; 2 – Россия, лица мужского пола [17]; 3 – Италия [6]; 4 – Германия [5]; 5 – Англия [14]; 6 – исследование ЕСТИМ (Франция + Северная Ирландия) [1]. В – SNP 915G>C. 1 – Россия, контрольная группа настоящего исследования; 2 – Германия [5]; 3 – Англия [14]; 4 – исследование ЕСТИМ (Франция + Северная Ирландия) [1]. * $p = 0.001$.

Нами показано участие гена *TGFB1*, а именно вклад носительства полиморфных участков $-509C>T$, $869T>C$ и $915G>C$ гена *TGFB1*, а также их сочетаний, в формирование генетической предрасположенности к ИМ в этнической группе русских. Сопоставление уровней значимости и величин ОШ для этих сочетаний с параметрами отдельных аллелей/генотипов позволяет сделать вывод, что в случае их совместного носительства имеет место кумулятивный эффект, отражающий скорее всего суммирование независимых вкладов разных полиморфных участков одного и того же гена в развитие ИМ. Поскольку все найденные нами аллели/генотипы риска (*TGFB1** $-509T$, *TGFB1** $869T/T$ и *TGFB1** $915G/G$) связаны с более высоким уровнем экспрессии гена [2–4], можно предположить, что кумулятивная ассоциация определяется однонаправленностью изменения уровня белка TGF- β 1.

При анализе предрасположенности к раннему ИМ мы наблюдали значимые ассоциации с SNP *TGFB1** $-509C>T$ и $869T>C$, но не с $915G>C$. В случае повторных ИМ – значимые ассоциации найдены только с SNP *TGFB1** $-509C>T$. При этом аллелями риска оказались те же аллели, что и в общей группе пациентов. Таким образом, SNP $-509C>T$ и SNP $869T>C$ можно рассматривать в качестве независимых от возраста маркеров ИМ, в том числе и раннего ИМ, а SNP *TGFB1** $-509C>T$ может служить прогностическим маркером развития повторных ИМ. При этом нельзя исключить, что сужение числа ассоциированных маркеров в рассмотренных подгруппах по сравнению с общей группой пациентов может быть связано с уменьшением размеров выборок.

Найденные нами ассоциации в целом согласуются с результатами, полученными для других европеоидов, хотя следует отметить достаточно большой разброс опубликованных данных. Результаты изучения раннего ИМ в итальянской популяции [6] и исследования ЕСТИМ, выполненного на французской и североирландской популяциях [1], аналогичны нашим данным о предрасполагающей к ИМ роли аллелей *TGFB1** $-509T$ и *TGFB1** $915G$ соответственно. Наши результаты о позитивной ассоциации аллеля *TGFB1** $869T$ совпали с данными для немецкой популяции [5], но противоречат данным для итальянской популяции [6]. В ряде публикаций не выявлено значимых ассоциаций с ИМ этих полиморфизмов у европеоидов.

Цитокин TGF- β 1, секретируемый различными типами клеток, включая мононуклеарные клетки крови, гладкомышечные клетки сосудов и фибробласты, участвует в образовании и ремоделировании сосудов, в дифференцировке и миграции клеток [19]. Он играет важную роль в патогенезе ССЗ, в том числе и атеросклероза (включая ИБС и ИМ), гипертонической болезни, гипертрофии миокарда и фибротических явлений, приводящих к сердечной недостаточности и рестенозу после операций на сердце [20].

В некоторых исследованиях обнаружено, что TGF- β 1 обладает антиатерогенным действием: он подавляет воспаление и усиливает стабилизацию атеросклеротической бляшки. С другой стороны, высокий уровень TGF- β 1 ассоциирован со стенозом сосудов и тромбообразованием [20], усиливает фиброз и подавляет регенерацию эндотелия [21], т.е. является проатерогенным фактором. В частности, он может способствовать раннему появлению липидного пятна, стимулируя образование внеклеточного матрикса и подавляя его деградацию [20]. Исходя из данных о роли TGF- β 1 в патогенезе атеросклероза, можно предположить, что в зависимости от совокупности других факторов неблагоприятным при развитии ИМ может быть как низкий, так и высокий уровень TGF- β 1, а соответственно носительство альтернативных аллелей полиморфных участков гена, влияющих на уровень продукции белка. Одним из таких факторов может быть этническое своеобразие исследуемых групп.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные об ассоциации с ИМ аллелей/генотипов SNP *TGFB1** $-509T$, *TGFB1** $869T/T$ и *TGFB1** $915G/G$, связанных с более высоким уровнем экспрессии гена [2–4], могут указывать на доминирование проатерогенных функций этого цитокина при ИМ у русских.

Совокупность полученных результатов свидетельствует о важной роли гена *TGFB1* в формировании предрасположенности к ИМ у этнических русских и лишней раз доказывает необходимость изучения генетических факторов в каждой отдельной этнической группе. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке
Правительства Москвы (Государственный
контракт № 8/3-280н-10).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cambien F., Ricard S., Troesch A., Mallet C., Genereaux L., Evans A., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Poirier O. // *Hypertension*. 1996. V. 28. № 5. P. 881–887.

2. Shah R., Hurley C.K., Posch P.E. // *Hum. Genet.* 2006. V. 120. P. 461–469.
3. Nikolova P.N., Ivanova M.I., Mihailova S.M., Myhailova A.P., Baltadjieva D.N., Simeonov P.L., Paskalev E.K., Naumova E.J.

- // *Transpl. Immunol.* 2008. V. 18. № 4. P. 344–348.
4. Khalil M.S., El Nahas A.M., Blakemore A.I. // *Nephron Exp. Nephrol.* 2005. V. 101. № 2. P. e31–41.
 5. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C., Schomig A., Kastrati A. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. № 5. P. 1114–1119.
 6. Crobu F., Palumbo L., Franco E., Bergerone S., Carturan S., Guarrera S., Frea S., Trevi G., Piazza A., Matullo G. // *BMC Med. Genet.* 2008. V. 9. № 13.
 7. Судомоина М.А., Сухина Т.С., Барсова Р.М., Фаворов А.В., Шахнович Р.М., Титов Б.В., Матвеева Н.А., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н., Ochs M.F., et al. // *Молекуляр. биология.* 2010. Т. 44. № 3. С. 463–471.
 8. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. // *Molecular Cloning* / Ed. Nolan C. Cold Spring Harbor, N.Y.; Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989.
 9. www.changbioscience.com/primio/
 10. <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>
 11. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>
 12. <http://code.google.com/p/apsampler/>
 13. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. // *Genetics.* 2005. V. 171. P. 2113–2121.
 14. Syrris P., Carter N.D., Metcalfe J.C., Kemp P.R., Grainger D.J., Kaski J.C., Crossman D.C., Francis S.E., Gunn J., Jeffery S., et al. // *Clin. Sci. (London).* 1998. V. 95. № 6. P. 659–667.
 15. Grainger D.J., Heathcote K., Chiano M., Snieder H., Kemp P.R., Metcalfe J.C., Carter N.D., Spector T.D. // *Hum. Mol. Genet.* 1999. V. 8. № 1. P. 93–97.
 16. Sie M.P., Uitterlinden A.G., Bos M.J., Arp P.P., Breteler M.M., Koudstaal P.J., Pols H.A., Hofman A., van Duijn C.M., Witteman J.C. // *Stroke.* 2006. V. 37. № 11. P. 2667–2671.
 17. Чурносов М.И., Некипелова Е.В., Текунова Т.С., Конева О.А., Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Добродомова И.С., Алтухова О.Б., Демин С.С. // *Научные ведомости БелГУ.* 2008. Т. 46. № 6. Вып. 6. С. 34–39.
 18. de Bakker P.I., Yelensky R., Pe'er I., Gabriel S.B., Daly M.J., Altshuler D. // *Nat. Genet.* 2005. V. 37. № 11. P. 1217–1223.
 19. Khan R., Agrotis A., Bobik A. // *Cardiovasc. Res.* 2007. V. 74. № 2. P. 223–234.
 20. Aihara K., Ikeda Y., Yagi S., Akaike M., Matsumoto T. // *Cardiol. Res. Pract.* 2011. V. 2011. P. 175381.
 21. Kim I.Y., Kim M.M., Kim S.J. // *J. Biochem. Mol. Biol.* 2005. V. 38. № 1. P. 1–8.