

*Мулерова Т.А., Огарков М.Ю.

МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, КАК ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ЧАСТЬ 2: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, 650002, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, ogarmu@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

***Автор, ответственный за связь с редакцией: Мулерова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент, вед. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить генетические аспекты повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) у представителей различных этнических групп, проживающих на территории Горной Шории.

Материал и методы. В исследовании приняли участие жители поселков Горной Шории в возрасте от 18 лет и старше. Включено 901 человек – представители коренной национальности (шорцы), 408 человек – некоренной национальности. По полу и возрасту группы не различались. Анализ проводился в зависимости от повышенного уровня ЧСС (свыше 80 уд/мин). Типирование полиморфных сайтов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Об ассоциации разных генотипов с ЧСС свыше 80 уд/мин судили по величине отношения шансов в пяти моделях наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), рассчитывали его 95% доверительный интервал.

Результаты. Установлены этнические особенности распространенности повышенной ЧСС в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии. У респондентов коренного этноса высокая вероятность развития тахикардии определялась носительством генотипа C/T гена *MTHFR*

по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,46]. Аллель D гена *ACE* определял тенденцию к развитию указанной патологии по рецессивному типу наследования [ОШ=1,91]. Однако среди лиц молодого возраста и мужчин носительство прогностически неблагоприятного генотипа D/D данного гена было ассоциировано с высоким риском повышенной ЧСС [ОШ=3,34] и [ОШ=4,62], соответственно. В когорте некоренной национальности гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* обуславливал вероятность появления тахикардии по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,08].

Заключение. Большинство эпидемиологических исследований демонстрируют существенную разницу во вкладе исследуемых полиморфизмов в появление повышенной ЧСС для этнических групп. Для малочисленной популяции Горной Шории установлены генетические особенности развития тахикардии. В этой связи, целесообразным представляется при определении индивидуального риска учитывать национальные особенности, и персонализировано подходить к программам коррекции.

Ключевые слова: этнос, частота сердечных сокращений, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциативная связь

Отношения и деятельность: нет.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов в работу. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

✉ MULEROVA-77@MAIL.RU

Для цитирования: Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Межэтнические ассоциации повышенной частоты сердечных сокращений, как фактора сердечно-сосудистого риска. Часть 2: Генетические маркеры. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):88-93, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-88-93>

Рукопись получена: 17.06.2020 | Рецензия получена: 23.01.2021 | Принята к публикации: 29.01.2021

© Мулерова Т.А., Огарков М.Ю.

*Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov

INTERETHNIC ASSOCIATIONS OF INCREASED HEART RATE AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. PART 2: GENETIC MARKERS

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX ISSUES OF CARDIOVASCULAR DISEASES. KEMEROVO, 650002, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

Mikhail Yu. Ogarkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology in Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; ogarmu@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

***Author responsible for communication with the editors: Tatyana A. Mulerova**, Dr. of Sci. (Med.), Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology in Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

ABSTRACT

Purpose. To study the genetic aspects of increased heart rate (HR) in representatives of various ethnic groups living in Mountain Shoria.

Material and Methods. The study involved residents of the villages of Mountain Shoria aged 18 years and older. Included are 901 people – representatives of indigenous nationality (Shors), 408 people – of non-indigenous nationality. The groups did not differ by gender and age. The analysis was carried out depending on the increased level of heart rate (over 80 beats/min). Typing of polymorphic sites of the *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (p.145A> G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C> T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) was carried out using polymerase chain reaction. The association of different genotypes with heart rates above 80 beats/min was judged by the odds ratio in five inheritance models (codominant, dominant, recessive, overdominant and log-additive), and its 95% confidence interval was calculated.

Results. Ethnic features of the prevalence of increased heart rate have been established depending on the polymorphism of candidate genes involved in the pathogenesis of arterial hypertension. The respondents of the indigenous ethnic group had a high probability of developing tachycardia determined by the carriage of the C/T genotype of the *MTHFR*

gene according to an overdominant type of inheritance [OR = 2.46]. Allele D of the *ACE* gene determined the tendency to the development of this pathology according to the recessive type of inheritance [OR = 1.91]. However, among young people and men, carriage of a prognostically unfavorable D/D genotype of this gene was associated with a high risk of increased heart rate [OR = 3.34] and [OR = 4.62], respectively. In a cohort of non-indigenous nationality, the heterozygous genotype I/D of the *ACE* gene determined the likelihood of tachycardia by an overdominant type of inheritance [OR = 2.08].

Conclusions. Most epidemiological studies show a significant difference in the contribution of the studied polymorphisms to the appearance of increased heart rate for various ethnic groups. For a small population of Mountain Shoria, genetic features of the development of tachycardia have been established. In this regard, it is advisable to take into account national characteristics when determining individual risk, and apply personalization to correction programs.

Key words: ethnos, heart rate, candidate gene polymorphism, associative connection

Relations and activities: no.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Contribution of the authors. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

✉ MULEROVA-77@MAIL.RU

For quotation: Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov. Interethnic associations of increased heart rate as a factor of cardiovascular risk. Part 2: Genetic markers. Eurasian heart journal. 2021;(1):88-93 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-88-93>

Received: 17.06.2020 | **Revision Received:** 23.01.2021 | **Accepted:** 29.01.2021

© Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov

ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в отношении развития сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. В Российской Федерации распространенность ЧСС более 80 уд/мин составила 20,1% среди мужчин и 21,1% среди женщин.

На частоту данного фактора риска оказывают влияние физиологические параметры. К таким, прежде всего, относят избыточную активацию симпатикоадреналовой системы (САС). Известно, что частота сердечных сокращений напрямую зависит от степени возбуждения указанной системы. Отрицательные воздействия чрезмерной продукции катехоламинов приводят, как к прямому кардиотоксическому воздействию, так и к нарушению чувствительности рецепторного аппарата сердца [2]. Повышенная ЧСС, вследствие избыточной концентрации норадреналина, приводит к спазму периферических и коронарных артерий, повышению тонуса венозных сосудов, усилению сократительной способности миокарда, появлению различных нарушений ритма и увеличению притока крови к сердцу [2]. При активации САС происходит повышение секреции ренина почками. В связи с этим определена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в повышении ЧСС.

Функциональные регуляторные системы сердечного ритма генетически детерминированы [3]. Исследовано несколько полиморфизмов генов адренорецепторов, связанных с изменением ЧСС. В первую очередь, в регуляции данного фактора риска участвуют гены $\beta 1$ -адренорецептора (*ADRB1*) и $\alpha 2\beta$ -адренорецептора (*ADRA2B*). Кроме них в число значимых мутаций, влияющих на развитие тахикардии, определены изменения в генах, ответственных за баланс РААС и функцию эндотелия. Ключевым элементом РААС является ангиотензинпревращающий фермент, ген которого (*ACE*) ассоциирован с болезнями системы кровообращения. Значимыми генетическими маркерами указанной системы являются гены ангиотензиногена (*AGT*) и рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (*AGTR1*), которые определяют ренальную гемодинамику, водный и электролитный гомеостаз. Нарушение экспрессии гена NO-синтазы 3-го типа (*NOS3*) связано с уменьшением выработки оксида азота с последующим изменением механизмов регуляции сердечного ритма. Полиморфизм указанных генов в различной степени ассоциирован с ЧСС 80 уд/мин и выше, и эти ассоциации носят во многом автономный характер. Установление связи гена-кандидата с тахикардией и дальнейший анализ индивидуального генетического риска имеет существенное значение для разработки персонализированного подхода к профилактике, лечению самой патологии и ее осложнений. В связи с этим создание стратегии ранней диагностики и прогнозирования заболевания с включением молекулярно-генетического тестирования является одним из наиболее прогрессивных подходов в медицине.

В основе принципов формирования групп риска очень важна прогностическая ценность обнаруженных ассоциаций между генетическими маркерами и патологическими состояниями респондента. Положительные или отрицательные корреляции могут быть обусловлены характером распределения исследуемых полиморфных вариантов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях различного этнического происхождения, проживающих в различных географических регионах, имеющих особенности факторов популяционной динамики [4]. В связи с этим изучение генетических маркеров различных параметров кардиоваскулярных болезней у представителей различного этноса является приоритетным научным направлением.

Цель исследования – изучить генетические аспекты повышенной ЧСС у представителей различных этнических групп, проживающих на территории Горной Шории.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование населения Горной Шории (2013 – 2017 гг.) было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (г. Кемерово). Включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше сплошным методом в труднодоступных поселках (Ортон и Усть-Кабырза) и каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности в поселке городского типа Шерегеш. В выборку вошли лица коренной национальности (шорцы) – 901 человек и представители не коренной национальности (97,5% русских) – 408 человек. Все жители подписывали информированное согласие на участие в научном исследовании. Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации лиц и их родителей, анализа родословной до второго поколения.

Всем обследуемым измерялась ЧСС пальпаторно на лучевой артерии за 60 секунд, повышенный уровень регистрировался при значениях выше 80 уд/мин [5].

Для проведения генетического тестирования утром натощак забирали кровь из кубитальной вены в вакуумные пробирки с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. После наполнения пробирки её аккуратно переворачивали 8-10 раз для обеспечения полного перемешивания реагента и крови. Геномную ДНК выделяли из крови методом фенол-хлороформной экстракции. В настоящем исследовании выбор генов-кандидатов определялся сведениями об ассоциации их полиморфизма с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями. У обследованного населения Горной Шории определены генотипы по 7 вариантам однонуклеотидных полиморфизмов – *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3*.

Типирование полиморфных сайтов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным анализом. Полиморфизмы генов *AGT* (c.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186) тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию. Подробное описание методик генетического тестирования и распространенность генотипов указанных полиморфизмов у населения Горной Шории представлена нами ранее в публикациях [6, 7].

Математическую обработку провели с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) и SNPStats. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%). Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. С помощью многофакторного анализа с введением поправок на пол, возраст и модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, устанавливали ассоциации разных генотипов с повышенной ЧСС. Вычислялись отношения шансов (ОШ) в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), рассчитывали его 95% доверительный интервал (ДИ). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повышенная ЧСС у населения Горной Шории встречалась у 21,1% обследованных. Частота данной патологии оказалась ниже в когорте шорцев (19,3%) по сравнению с представителями некоренной принадлежности – 24,2% ($p=0,030$). Кроме этого, установлены этнические особенности распространенности тахикардии в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Так повышенная ЧСС встречалась реже у лиц коренного этноса, чем у респондентов некоренной национальности, являющихся носителями гетерозиготного генотипа I/D гена *ACE* (44,2% против 67,2%, $p=0,007$) и гомозиготного генотипа T/T гена *MTHFR* (2,3% против 11,1%, $p=0,037$), в то время как, у лиц с генотипом A/A гена *ADRB1*, наоборот, чаще наблюдалась у шорцев (64,9% против 36,7%, $p=0,012$).

В таблице 1 представлена распространенность повышенной ЧСС у лиц коренной и некоренной национальности в зависимости от полиморфизма изучаемых генов. Видно, что в когорте шорцев из генов-кандидатов РААС только у носителей geno-

типа D/D rs4340 гена *ACE* процент лиц с тахикардией оказался выше – 18,6% против 8,3% ($p=0,006$). Частота повышенной ЧСС в зависимости от остальных полиморфизмов системы РААС не достигала статистически значимых величин. Из генов-кандидатов САС у обследованных с генотипом G/G rs1801252 гена *ADRB1* тахикардии наблюдалась реже – 3,5% против 10,9% ($p=0,024$). При анализе распространенности увеличенной ЧСС в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих функцию эндотелия, установлено, что у лиц с гомозиготными генотипами C/C и 4b/4b соответствующих генов *MTHFR* и *eNOS* данная патология отмечалась реже, в то время как у носителей гетерозиготных генотипов C/T и 4b/4a, наоборот – чаще. В когорте представителей некоренной национальности у носителей генотипа I/D гена *ACE* процент лиц с тахикардией оказался выше: 67,2% против 50,9% ($p=0,032$).

Установлены ассоциации с повышенной ЧСС генов *MTHFR* и *ACE* у шорцев и гена *ACE* у лиц некоренной национальности (табл. 2). У представителей коренного этноса высокая вероятность развития тахикардии определялась носительством geno-

Таблица 1. Распространенность повышенной частоты сердечных сокращений в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Table 1. Prevalence of increased heart rate depending on polymorphism of candidate genes

Генотип	Коренное население			Некоренное население			P 1 VS 3
	ЧСС >80 уд/мин n (%)	ЧСС ≤ 80 уд/мин n (%)	p	ЧСС >80 уд/мин n (%)	ЧСС ≤ 80 уд/мин n (%)	p	
	1	2		3	4		
Ген ACE, rs4340							
I/I	32(37,2)	45(46,3)	0,132	13(22,5)	39(33,3)	0,313	0,060
I/D	38(44,2)	142(45,4)	0,845	39(67,2)	59(50,9)	0,032	0,007
D/D	16(18,6)	26(8,3)	0,006	6(10,3)	19(15,8)	0,553	0,177
Ген AGT, rs699							
T/T	15(27,3)	67(25,7)	0,805	9(25,8)	33(35,1)	0,311	0,871
T/C	26(47,3)	122(46,7)	0,943	13(37,1)	38(40,4)	0,735	0,344
C/C	14(25,4)	72(27,6)	0,747	13(37,1)	23(24,5)	0,154	0,238
Ген AGTR1, rs5186							
A/A	37(64,9)	185(69,6)	0,493	11(36,7)	45(51,7)	0,155	0,012
A/C	16(28,1)	70(26,3)	0,786	13(43,3)	33(37,9)	0,601	0,151
C/C	4(7,0)	11(4,1)	0,348	6(20,0)	9(10,4)	0,173	0,071
Ген ADRB1, rs1801252							
A/A	44(51,8)	163(52,2)	0,938	37(68,5)	78(72,2)	0,624	0,051
A/G	38(44,7)	115(36,9)	0,186	16(29,6)	26(24,1)	0,447	0,075
G/G	3(3,5)	34(10,9)	0,024	1(1,9)	4(3,7)	0,459	0,494
Ген ADRA2B, rs28365031							
I/I	22(26,2)	91(29,2)	0,592	22(40,7)	53(49,1)	0,316	0,073
I/D	42(50,0)	147(47,1)	0,638	22(40,7)	40(37,0)	0,648	0,287
D/D	20(23,8)	74(23,7)	0,986	10(18,6)	15(13,9)	0,442	0,462
Ген MTHFR, rs1801133							
C/C	54(62,8)	250(79,9)	0,001	34(63,0)	62(57,4)	0,498	0,984
C/T	30(34,9)	56(17,9)	0,001	14(25,9)	37(34,3)	0,282	0,266
T/T	2(2,3)	7(2,2)	0,612	6(11,1)	9(8,3)	0,565	0,037
Ген NOS3, VNTR, 4b/4a							
4b/4b	56(65,9)	253(80,8)	0,003	36(64,3)	69(61,6)	0,735	0,846
4b/4a	27(31,8)	57(18,2)	0,007	16(28,6)	33(29,5)	0,904	0,690
4a/4a	2(2,3)	3(1,0)	0,290	4(7,1)	10(8,9)	0,472	0,170

типа С/Т гена *MTHFR* по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,46; 95% ДИ (1,37-4,42), $p=0,003$] При этом более высокий риск появления ЧСС 80 уд/мин и выше характерен для женщин [ОШ=3,09; 95% ДИ (1,38-6,88)], для обследованных с АГ [ОШ=3,57; 95% ДИ (1,68-7,57)] и нарушениями липидного обмена [ОШ=2,83; 95% ДИ (1,40-5,71)]. Аллель D гена *ACE* определял тенденцию к развитию тахикардии по рецессивному типу наследования [ОШ=1,91; 95% ДИ (0,91-4,02), $p=0,093$]. Однако среди лиц молодого возраста и мужчин носительство прогностически неблагоприятного генотипа D/D указанного гена было ассоциировано с высоким риском появления увеличенной ЧСС [ОШ=3,34; 95% ДИ (1,35-8,27)] и [ОШ=4,62; 95% ДИ (1,28-16,73)], соответственно.

В когорте некоренного этноса гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* ассоциировался с тахикардией по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,08; 95% ДИ (1,02-4,16), $p=0,048$] (табл. 3). При этом рискованный эффект возрастал у обследованных с ожирением [ОШ=15,07; 95% ДИ (1,58-144,14)].

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны клинические маркеры повышения ЧСС, такие как ожирение и его абдоминальный тип, АГ, нарушения углеводного и липидного обмена. Однако роль таких факторов в стратификации риска у пациентов без выявленной кардиальной патологии невелика. Существенный вклад в появление отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний вносят генетические маркеры (полиморфизмы и мутации). В области медицинской генетики научные результаты позволяют оценивать значимость полиморфных вариантов генов-кандидатов и прогнозировать риск развития кардиальной патологии у конкретного пациента. Существует ряд генов, связанных с увеличением ЧСС в покое – прежде всего, гены адrenoцепторов, ответственные за функцию эндотелия, активацию ренинового каскада. Исследования дизайнера случай-контроль и в настоящее время остаются популярными. Данные научные эксперименты проверяют сопоставимость ассоциативных связей с повышенной ЧСС отдельных полиморфизмов с известным в литературе вкладом генов в развитие указанной нозологии. Причем данные исследования проводятся в разных половозрастных и этнических группах, что важно для определения особенностей влияния полиморфизма на развитие патологии.

Таблица 2. Ассоциативные связи генотипов гена-кандидата *MTHFR* с повышенной частотой сердечных сокращений в когорте шорцев

Table 2. Associative relationships of the genotypes of the candidate gene *MTHFR* with an increased heart rate in the Shor cohort

Модель наследования	Генотип	ОШ (95%ДИ)	p
Кодоминантный	C/C	1,00	0,011
	C/T	2,49 (1,38-4,48)	
	T/T	1,40	
Доминантный	C/C	1,00	0,004
	C/T-T/T	2,36 (1,34-4,17)	
Рецессивный	C/C-C/T	1,00	0,900
	T/T	1,12 (0,12-6,04)	
Сверхдоминантный	C/C-T/T	1,00	0,003
	C/T	2,46 (1,37-4,42)	
Лог-аддитивный	---	1,92 (1,18-3,13)	0,010

В различных мировых популяциях ассоциации генетических полиморфизмов с той или иной патологией носят, порой, противоположный характер. Возможно, это обусловлено влиянием средовых факторов (образ жизни, характер питания, физическая активность, место проживания, уровень урбанизации), модифицирующих эффект данного полиморфизма [8]. Это, в первую очередь, свидетельствует о генетических особенностях респондента как о важном факторе, определяющем тяжесть патологического процесса в организме и его персонализированный ответ.

В настоящем исследовании аллель D гена *ACE* ассоциировался с повышенной ЧСС у лиц, как коренной, так и некоренной национальности Горной Шории. Во многих популяциях мира гомозиготный генотип D/D полиморфного маркера гена *ACE* указывает на повышенный риск развития болезней системы кровообращения. Большая часть научных работ демонстрирует ассоциативные связи аллеля D указанного гена с развитием тахикардии на фоне фибрилляции предсердий [9-11]. При обследовании спортсменов республики Карелии установило, что аллель I можно считать маркером выносливости, так как у данной категории респондентов минимальная ЧСС, тогда как у носителей генотипа D/D были зарегистрированы максимальные цифры ЧСС [12]. Аналогичные данные были получены X. Zhang et al. (2008 г.) при обследовании китайских респондентов с хроническими болезнями легких [13].

Уровень гомоцистеина является сильным предиктором риска развития сердечно-сосудистых событий. Влияние однонуклеотидного полиморфизма метаболизма указанной аминокислоты на ЧСС остается спорным. В работе C. Bickel et al. (2017 г.) данной взаимосвязи не выявлено [14]. Результаты настоящего исследования в Горной Шории свидетельствуют о том, что носительство гетерозиготного генотипа C/T гена *MTHFR* в когорте шорцев сопряжено с высоким риском развития тахикардии.

Регуляция активности САС имеет немаловажное значение для успешного ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Влияние катехоламинов опосредовано главным образом через β 1-адреноцепторы. В этой связи появилась гипотеза о том, что в качестве маркера наиболее существенно поражения миокарда в условиях избыточной активности САС является аллель 49Ser полиморфного гена *ADRB1*, и, соответственно, может определять предрасположенность к повышен-

Таблица 3. Ассоциативные связи генотипов гена-кандидата *ACE* с повышенной частотой сердечных сокращений в когорте некоренного этноса

Table 3. Associative relationships of genotypes of the candidate *ACE* gene with an increased heart rate in the cohort of a non-indigenous ethnic group

Модель наследования	Генотип	ОШ (95%ДИ)	p
Кодоминантный	I/I	1,00	0,078
	I/D	1,60 (0,67-3,83)	
	D/D	0,51 (0,15-1,77)	
Доминантный	I/I	1,00	0,570
	I/D-D/D	1,28 (0,54-3,01)	
Рецессивный	I/I-I/D	1,00	0,046
	D/D	0,36 (0,13-1,04)	
Сверхдоминантный	I/I-D/D	1,00	0,048
	I/D	2,08 (1,02-4,16)	
Лог-аддитивный	---	0,80 (0,46-1,40)	0,430

ной ЧСС [15]. С большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как, смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного инфаркта миокарда ассоциировано носительство аллеля Ser; аллель Gly и генотип GlyGly связаны с благоприятным течением однолетнего постинфарктного периода [15]. Информация о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* на ЧСС противоречива: существуют данные об ассоциации генотипа Gly49Gly с тахикардией [16], в другом источнике, напротив, у лиц с генотипом Ser49Ser – ЧСС выше [17]. Однако в нашем исследовании ни среди шорцев, ни среди представителей некоренной национальности не установлено связи между полиморфизмом гена *ADRB1* и тахикардией. Аналогичные результаты были получены при проведении открытого одноцентрового сравнительного исследования поперечного среза, выполнено в г. Омске: в зависимости от полиморфизма указанного гена не зависела ЧСС, и не было выявлено его влияния на эффективность лечения β-адреноблокаторами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство эпидемиологических исследований демонстрируют существенную разницу во вкладе исследуемых полиморфизмов в появлении ЧСС 80 уд/мин и выше для этнических групп. Настоящее исследование также установило национальные различия в генетике развития тахикардии. Среди шорцев с повышенной ЧСС ассоциировались генотип С/Т гена *MTHFR* и генотип D/D гена *ACE* у лиц молодого возраста и мужчин, среди лиц некоренной национальности – генотип I/D гена *ACE*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(6):819–826. [Shalnova S.A., Deev D.A., Belova O.A. et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart rate and its association with the main risk factors in the population of men and women of working age. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017; 13(6):819–826 (In Russ.)] Doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
- Дудченко И.А., Приступа Л.Н., Атаман А.В., Гарбузова В.Ю. Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. Вестник РАМН. 2014; 5-6: 40–46. [Dudchenko I.A., Pristupa L.N., Ataman A.V., Garbuzova V.Yu. Genetic dependency of blood pressure and heart rate in patients with arterial hypertension and obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 5-6: 40–46 (In Russ.)].
- Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А. и др. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(4S): 75–85. [Ponosenko A.V., Tsepokina A.V., Tkhorenko B.A. et al. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7(4S): 75–85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85>.
- Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В., Саливончик С.П. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии. Проблемы здоровья и экологии. 2009; 2(20): 42–48. [Fomchenko N.E., Voropaev E.V., Salivonchik S.P. Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology. *Health and environmental issues*. 2009; 2(20): 42–48 (In Russ.)].
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019; 16(1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. *Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension*. 2019; 16(1): 6–31 (In Russ.)] Doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. *Терапевтический архив*. 2017; 89(9): 68–77. [Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V. et al. Genetic determinants of hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(9):68–77 (In Russ.)] Doi: 10.17116/terarkh201789968-77
- Мулерова Т.А., Понасенко А.В., Цепочкина А.В. и др. Ассоциации полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT, rs699) с артериальной гипертензией и ее факторами риска у жителей Горной Шории. Российский кардиологический журнал. 2017; 10: 85–92. [Mulerova T.A., Ponosenko A.V., Tsepokina A.V. et al. Associations of angiotensinogen gene polymorphism (AGT, rs699) with arterial hypertension and its risk factors in residents of Mountain Shoria. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 10: 85–92 (In Russ.)] Doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-85-92
- Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б. и др. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015; 21(3): 259–266. [Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Imaeva E.B. et al. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015; 21(3): 259–266 (In Russ.)] Doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.
- Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B. et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6(4): 732–737. <http://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000253>.
- Feng W., Sun L., Qu X.F. Association of AGT1 and ACE2 gene polymorphisms with structural atrial fibrillation in a Chinese Han population. *Pharmazie*. 2017; 72(1): 17–21. <http://doi.org/10.1691/ph.2017.6752>.
- Ma R., Li X., Su G. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015; 16(4): 793–800. <http://doi.org/10.1177/1470320315587179>.
- Коломейчук С.Н. Алексеев Р.В., Путилов А.А., Мейгал А.Ю. Ассоциация полиморфных вариантов генов ACE и BDKRB2 с параметрами вариабельности сердечного ритма у спортсменов республики Карелия. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017; 4: 50–58. [Kolomeichuk S.N., Alekseev R.V., Putilov A.A., Meigal A.Yu. Association of polymorphic variants of ACE and BDKRB2 with heart rate variability in athletes of the republic Karelia. *Bulletin of the Russian state medical university*. 2017; 4: 50–58 (In Russ.)]
- Zhang X., Wang C., Dai H. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology*. 2008; 13(5): 683–688.
- Bickel C., Schnabel R.B., Zengin E. et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease: Influence of three common single nucleotide polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27(2): 168–175. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.005>.
- Якушин С.С., Солодун М.В. Полиморфизм гена β1-адренорецептора, постинфарктное ремоделирование миокарда и сердечно-сосудистый риск: есть ли взаимосвязь? Медицинский Совет. 2018; 5: 42–46. [Yakushin S.S., Solodun M.V. The gene polymorphism of beta1-adrenoreceptor, postinfarction myocardial remodeling and cardiovascular risk: is there any correlation? *Medical Council*. 2018; 5: 42–46 (In Russ.)] Doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-42-46
- Аляви Б.А., Турсунов Р.Р., Исхаков Ш.А. и др. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена *ADRB-1*. Буковинский медицинский вестник. 2014; 18(1): 7–11. [Alyavi B.A., Tursunov R.R., Iskhakov Sh.A. et al. Clinical efficacy of bisoprolol in patients with coronary heart disease depending on the type of polymorphic marker of the *ADRB-1* gene. *Bukovinian Medical Bulletin*. 2014; 18(1): 7–11 (In Russ.)]
- White H.L., de Boer R.A., Maqbool A. et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur. J. Heart Failure*. 2003; 5(4): 463–468.
- Замяхина О.В., Бунова С.С., Николаев Н.А., Нелидова А.В. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 11: 30–34. [Zamakhina O.V., Bunova S.S., Nikolaev N.A., Nelidova A.V. The effect of Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the *ADRB1* gene on the effectiveness of treatment with bisoprolol in patients with stable angina pectoris who had myocardial infarction. *RMG. «Medical Review»*. 2018; 11: 30–34 (In Russ.)]