

Акопян А.А.¹, Кириллова К.И.¹, Стражеско И.Д.^{1,2}, Самоходская Л.М.¹, Орлова Я.А.¹

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *AGT*, *ACE*, *NOS3*, *TNF*, *MMP9*, *СУВА* С СУБКЛИНИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 9. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа (n=160)
Возраст (лет), М±SD	50,42±13,34
Мужчин, n (%)	55 (34,4)
Курящие, n (%)	35 (21,88)
Ожирение, n (%)	41 (25,63)
АГ, n (%)	44 (27,5)
ОХ (ммоль/л), М±SD	3,85±1,02
ХС ЛПНП (ммоль/л), М±SD	3,85±1,02
ГН (ммоль/л), Med. (Q1-Q3)	5,30 (4,90-5,80)
ИР, n (%)	44 (28,2)
СД 2, n (%)	21 (13,13)
ДТЛ, М±SD	9,82±0,44
СПВ > 10 м/с, n (%)	58,75
ТКИМ≥0,9 мм, n (%)	22 (14,8)
АСБ, n (%)	67 (45)
ЭД, n (%)	58 (39,7)
Полиморфизм с.521С >Т гена <i>AGT</i> , генотипы CC/CT/TT, n (%)	116 (72,5) / 41 (25,63) / 3 (1,88)
Полиморфизм Ins >Del гена <i>ACE</i> , генотипы, II/ID/DD, n (%)	47 (29,38) / 69 (43,13) / 44 (27,7)
Полиморфизм с.894G >Т гена <i>NOS3</i> , генотипы GG/GT/TT, n (%)	87 (54,38) / 65 (40,63) / 8 (5)
Полиморфизм -238G >А гена <i>TNF</i> , генотипы GG/GA/AA, n (%)	149 (93,75) / 9 (5,63) / 1 (0,63)
Полиморфизм -1562С >Т гена <i>MMP9</i> , генотипы CC/CT/TT, n (%)	105 (65,63) / 51 (31,86) / 4 (2,5)
Полиморфизм с.214Т >С гена <i>СУВА</i> , генотипы TT/TC/CC, n (%)	20 (12,5) / 69 (43,13) / 71 (44,38)

АГ – артериальная гипертензия, ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ГН – гликемия натощак, ИР – инсулинорезистентность, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ДТЛ – длина теломер лейкоцитов, СПВ – скорость пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – наличие атеросклеротических бляшек, ЭД – эндотелиальная дисфункция.

Таблица 10. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием повышенной артериальной жесткости

Ген	Аллель/ генотип	СПВ >10 м/с, n (%)	СПВ ≤10 м/с, n (%)	p	ОШ	95% ДИ
AGT с.521 C >T	C	162 (86,17)	102 (86,44)	1	0,98	(0,47-2)
	T	26 (13,83)	16 (13,56)		1,02	(0,50-2,15)
	CC	69 (73,40)	44 (74,58)	0,93	0,94	(0,41-2,1)
	CT	24 (25,53)	14 (23,73)		1,1	(0,49-2,56)
	TT	1 (1,06)	1 (1,69)		0,63	(0,01-49,79)
	CC+CT	93 (98,94)	58 (98,31)	1	1,6	(0,02-127,07)
	CT+TT	25 (26,60)	15 (25,42)	1	1,06	(0,48-2,42)
ACE Ins >Del	I	85 (45,21)	72 (61,02)	0,010	0,53	(0,32-0,86)
	D	103 (54,79)	46 (38,98)		1,89	(1,16-3,12)
	II	24 (25,53)	21 (35,59)	0,013	0,62	(0,29-1,34)
	ID	37 (39,36)	30 (50,85)		1,12	(0,56-2,24)
	DD	33 (35,11)	8 (13,56)		3,42	(1,39-9,36)
	II+ID	61 (64,89)	51 (86,44)	0,006	0,29	(0,11-0,72)
	ID+DD	70 (74,47)	38 (64,41)	0,25	1,61	(0,75-3,46)
NOS3 с.894G >T	G	141 (75)	86 (72,88)	0,78	1,16	(0,64-1,94)
	T	47 (25)	32 (27,12)		0,9	(0,52-1,57)
	GG	52 (55,32)	30 (50,85)	0,89	1,2	(0,59-2,42)
	GT	37 (39,36)	26 (44,07)		0,82	(0,4-1,68)
	TT	5 (5,32)	3 (5,08)		1,05	(0,2-7,01)
	GG+GT	89 (94,68)	56 (94,92)	1	0,95	(0,14-5,12)
	GT+TT	42 (44,68)	29 (49,15)	0,71	0,84	(0,41-1,69)
TNF-238G >A	G	183 (97,34)	112 (94,92)	0,35	1,96	(0,48-8,3)
	A	5 (2,66)	6 (5,08)		0,51	(0,12-2,06)
	GG	90 (95,74)	53 (89,83)	0,16	2,53	(0,57-12,77)
	GA	3 (3,19)	6 (10,17)		0,29	(0,05-1,44)
	AA	1 (1,06)	0 (0)		-	-
	GG+GA	93 (98,94)	59 (100)	1	-	-
	GA+AA	4 (4,26)	6 (10,17)	0,19	0,4	(0,08-1,75)
MMP9-1562C >T	C	154 (81,91)	97 (82,20)	1	0,98	(0,51-1,86)
	T	34 (18,09)	21 (17,80)		1,02	(0,54-1,96)
	CC	62 (65,96)	40 (67,80)	0,84	0,92	(0,43-1,94)
	CT	30 (31,91)	17 (28,81)		1,16	(0,54-2,53)
	TT	2 (2,13)	2 (3,39)		0,62	(0,04-8,8)
	CC+CT	92 (97,87)	57 (96,61)	0,64	1,61	(0,11-22,78)
	CT+TT	32 (34,04)	19 (32,20)	0,95	1,09	(0,52-2,32)
CYBA с.214T >C	T	60 (31,91)	47 (39,83)	0,2	0,71	(0,43-1,18)
	C	128 (68,09)	71 (60,17)		1,41	(0,85-2,34)
	TT	10 (10,64)	10 (16,95)	0,38	0,59	(0,2-1,69)
	TC	40 (42,55)	27 (45,76)		0,88	(0,43-1,78)
	CC	44 (46,81)	22 (37,29)		1,48	(0,72-3,1)
	TT+TC	50 (53,19)	37 (62,71)	0,32	0,68	(0,33-1,38)
	TC+CC	84 (89,36)	49 (83,05)	0,38	1,71	(0,59-4,94)

СПВ – скорость пульсовой волны.

Таблица 11. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием ЭД

Ген	Аллель/ генотип	ЭД ⁺ , n (%)	ЭД ⁻ , n (%)	p	ОШ	95% ДИ
AGT с.521 C >T	C	103 (88,79)	148 (84,09)	0,34	1,5	(0,71-3,3)
	T	13 (11,20)	28 (15,91)		0,67	(0,3-1,41)
	CC	46 (79,31)	61 (69,32)	0,33	1,69	(0,73-4,08)
	CT	11 (18,97)	26 (29,55)		0,56	(0,23-1,32)
	TT	1 (1,72)	1 (1,14)	1	1,52	(0,02-121,05)
	CC+CT	57 (98,28)	87 (98,86)		0,66	(0,01-52,3)
	CT+TT	12 (20,69)	27 (30,68)		0,59	(0,25-1,36)
ACE Ins >Del	I	49 (42,24)	98 (55,68)	0,033	0,58	(0,35-0,96)
	D	67 (57,76)	78 (44,32)		1,71	(1,04-2,84)
	II	13 (22,41)	29 (32,95)	0,08	0,59	(0,25-1,33)
	ID	23 (39,66)	40 (45,45)		0,79	(0,38-1,63)
	DD	22 (37,93)	19 (21,59)	0,0498	2,21	(0,997-4,94)
	II+ID	36 (62,07)	69 (78,41)		0,45	(0,2-1,003)
	ID+DD	45 (77,59)	59 (67,04)		1,7	(0,75-3,98)
NOS3 с.894G >T	G	96 (82,76)	123 (69,89)	0,019	2,06	(1,12-3,9)
	T	20 (17,24)	53 (30,11)		0,48	(0,26-0,89)
	GG	40 (68,97)	40 (45,45)	0,016	2,65	(1,26-5,72)
	GT	16 (27,59)	43 (48,86)		0,4	(0,18-0,86)
	TT	2 (3,45)	5 (5,68)	0,7	0,59	(0,05-3,79)
	GG+GT	56 (96,55)	83 (94,32)		1,68	(0,26-18,23)
	GT+TT	18 (31,03)	48 (54,55)		0,0087	(0,17-0,79)
TNF -238G >A	G	111 (95,69)	172 (97,73)	0,49	0,52	(0,1-2,46)
	A	5 (4,31)	4 (2,27)		1,93	(0,41-9,96)
	GG	53 (91,38)	85 (96,59)	0,11	0,38	(0,06-2,03)
	GA	5 (8,62)	2 (2,27)		4,02	(0,63-43,61)
	AA	0 (0)	1 (1,14)	1	–	–
	GG+GA	58 (100)	87 (98,86)		–	–
	GA+AA	5 (8,62)	3 (3,41)		0,27	(0,49-17,79)
MMP9 -1562C >T	C	94 (81,03)	146 (82,95)	0,79	0,88	(0,46-1,7)
	T	22 (18,97)	30 (17,05)		1,14	(0,59 -2,18)
	CC	38 (65,52)	60 (68,18)	0,85	0,89	(0,42-1,91)
	CT	18 (31,03)	26 (29,55)		1,07	(0,49-2,34)
	TT	2 (3,45)	2 (2,27)	0,65	1,53	(0,12-21,68)
	CC+CT	56 (96,55)	86 (97,73)		0,65	(0,05-9,25)
	CT+TT	20 (34,48)	28 (31,82)		1,13	(0,53-2,41)
CYBA с.214T >C	T	38 (32,76)	60 (34,09)	0,91	0,94	(0,55-1,59)
	C	78 (67,24)	116 (65,91)		1,06	(0,63-1,81)
	TT	7 (12,07)	11 (12,5)	0,97	0,96	(0,3-2,93)
	TC	24 (41,38)	38 (43,18)		0,93	(0,45-1,91)
	CC	27 (46,55)	39 (44,32)	0,92	1,09	(0,53-2,24)
	TT+TC	31 (53,45)	49 (55,68)		0,91	(0,45-1,88)
	TC+CC	51 (87,93)	77 (87,5)	1	1,04	(0,34-3,39)

ЭД⁺ – наличие эндотелиальной дисфункции, ЭД⁻ – отсутствие эндотелиальной дисфункции.

Таблица 12. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием утолщенного КИМ

Ген	Аллель/ генотип	ТКИМ $\geq 0,9$ мм, n (%)	ТКИМ $<0,9$ мм, n (%)	p	ОШ	95% ДИ
AGT с.521 C >T	C	41 (93,18)	214 (84,25)	0,16	2,55	(0,75-13,48)
	T	3 (6,82)	40 (15,74)		0,39	(0,07-1,33)
	CC	19 (86,36)	89 (70,08)	0,41	2,69	(0,73-15,02)
	CT	3 (13,64)	36 (28,35)		0,4	(0,07-1,49)
	TT	0 (0)	2 (1,57)	1	–	–
	CC+CT	22 (100)	125 (98,43)		–	–
	CT+TT	3 (13,64)	38 (29,92)		0,37	(0,07-1,38)
ACE Ins >Del	I	17 (38,64)	135 (53,15)	0,11	0,57	(0,27-1,12)
	D	27 (61,36)	119 (46,85)		1,8	(0,89-3,7)
	II	4 (18,18)	40 (31,50)	0,26	0,49	(0,11-1,6)
	ID	9 (40,91)	55 (43,31)		0,9	(0,32-2,49)
	DD	9 (40,91)	32 (25,20)	0,21	2,04	(0,7-5,75)
	II+ID	13 (59,09)	95 (74,80)		0,49	(0,17-1,43)
	ID+DD	18 (81,82)	87 (68,50)		2,06	(0,62-8,91)
NOS3 с.894G >T	G	37 (84,09)	187 (73,62)	0,2	1,89	(0,78-5,27)
	T	7 (15,91)	67 (26,38)		0,53	(0,19-1,28)
	GG	16 (72,73)	66 (51,97)	0,17	2,45	(0,84-8,16)
	GT	5 (22,73)	55 (43,31)		0,39	(0,11-1,18)
	TT	1 (4,55)	6 (4,72)	1	0,96	(0,02-8,6)
	GG+GT	21 (95,45)	121 (95,28)		1,04	(0,12-50,2)
	GT+TT	6 (27,27)	61 (48,03)		0,41	(0,12-1,19)
TNF -238G >A	G	42 (95,45)	246 (96,85)	0,65	0,68	(0,13-6,83)
	A	2 (4,55)	8 (3,15)		1,46	(0,15-7,69)
	GG	20 (90,91)	120 (9,45)	0,44	0,59	(0,1-6,17)
	GA	2 (9,09)	6 (4,72)		2	(0,19-12,28)
	AA	0 (0)	1 (0,78)	1	–	–
	GG+GA	22 (100)	126 (99,21)		–	–
	GA+AA	2 (9,09)	7 (5,51)		1,71	(0,16-9,87)
MMP9 -1562C >T	C	35 (79,55)	208 (81,89)	0,87	0,86	(0,37-2,18)
	T	9 (20,45)	46 (18,11)		1,16	(0,46-2,69)
	CC	14 (63,64)	84 (66,14)	0,72	0,9	(0,32-2,67)
	CT	7 (31,82)	40 (31,49)		1,01	(0,32-2,9)
	TT	1 (4,55)	3 (2,36)	0,48	1,96	(0,04-25,74)
	CC+CT	21 (95,45)	124 (97,64)		0,51	(0,39-27,93)
	CT+TT	8 (36,36)	43 (33,86)		1,11	(0,37-3,12)
CYBA с.214T >C	T	17 (38,64)	82 (32,28)	0,51	1,32	(0,64-2,67)
	C	27 (61,36)	172 (67,72)		0,76	(0,37-1,57)
	TT	4 (18,18)	14 (11,02)	0,65	1,79	(0,39-6,59)
	TC	9 (40,91)	54 (42,52)		0,94	(0,32-2,57)
	CC	9 (40,91)	59 (46,46)	0,8	0,8	(0,28-2,19)
	TT+TC	13 (59,09)	68 (53,54)		1,25	(0,46-3,57)
	TC+TT	18 (81,82)	113 (88,98)		0,56	(0,15-2,6)

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа.

Таблица 13. Связь ТКИМ $\geq 0,9$ мм с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Показатель	Estimate coefficient	Std. Error	z, value	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип гена <i>AGT</i>	-14,548	1694,347	-0,009	0,993	N/A ¹	N/A ¹
DD-генотип гена <i>ACE</i>	0,797	0,493	1,616	0,106	2,219	(0,825-5,822)
ТТ-генотип гена <i>NOS3</i>	-0,36	1,134	-0,318	0,751	0,697	(0,035-4,673)
АА-генотип гена <i>TNF</i>	-15,22	2399,545	-0,006	0,995	N/A ¹	N/A ¹
ТТ-генотип гена <i>MMP9</i>	0,982	1,206	0,814	0,416	2,668	(0,125-23,511)
СС-генотип гена <i>CYBA</i>	-0,242	0,482	-0,503	0,615	0,785	(0,296-2)
Constant	-1,901	0,368	-5,168	<0,001	–	–

¹ - N/A – не применимо из-за малого размера выборки.

Таблица 14. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием АСБ

Ген	Аллель/генотип	АСБ ⁺ , n (%)	АСБ ⁻ , n (%)	p	ОШ	95% ДИ
<i>AGT</i> с.521 C > T	C	121 (90,30)	134 (81,7)	0,053	2,08	(0,998-4,55)
	T	13 (9,70)	30 (18,29)		0,48	(0,22-1,002)
	CC	54 (80,60)	54 (65,85)		2,14	(0,95-5,02)
	CT	13 (19,40)	26 (31,71)	0,08	0,52	(0,22-1,18)
	TT	0 (0)	2 (2,44)		–	–
	CC+CT	67 (100)	80 (97,56)	0,5	–	–
	CT+TT	13 (19,40)	28 (34,15)	0,07	0,47	(0,2-1,05)
<i>ACE</i> Ins > Del	I	66 (49,25)	86 (52,44)	0,67	0,88	(0,54-1,43)
	D	68 (50,75)	78 (47,56)		1,14	(0,7-1,84)
	II	18 (26,87)	26 (31,71)		0,79	(0,36-1,71)
	ID	30 (44,78)	34 (41,46)	0,81	1,14	(0,57-2,31)
	DD	19 (28,36)	22 (26,83)		1,08	(0,49-2,36)
	II+ID	48 (71,64)	60 (73,17)	0,98	0,93	(0,42-2,04)
	ID+DD	49 (64,47)	56 (68,29)	0,64	1,26	(0,59-2,76)
<i>NOS3</i> с.894G > T	G	108 (80,60)	116 (70,73)	0,07	1,72	(0,97-3,1)
	T	26 (19,40)	48 (29,27)		0,58	(0,32-1,03)
	GG	42 (62,69)	40 (48,78)		1,76	(0,87-3,6)
	GT	24 (35,82)	36 (43,90)	0,11	0,71	(0,35-1,46)
	TT	1 (1,49)	6 (7,32)		0,19	(0,004-1,66)
	GG+GT	66 (98,51)	76 (92,68)	0,13	5,16	(0,6-242,95)
	GT+TT	25 (37,31)	42 (51,22)	0,13	0,57	(0,28-1,15)
<i>TNF</i> -238G > A	G	127 (94,78)	161 (98,17)	0,12	0,34	(0,06-1,52)
	A	7 (5,22)	3 (1,83)		2,95	(0,66-18,01)
	GG	61 (91,04)	79 (96,34)		0,39	(0,06-1,91)
	GA	5 (7,46)	3 (3,66)	0,29	2,11	(0,39-14,13)
	AA	1 (1,49)	0 (0)		–	–
	GG+GA	66 (98,51)	82 (100)	0,45	–	–
	GA+AA	6 (8,96)	3 (3,66)	0,3	2,57	(0,52-16,54)
<i>MMP9</i> -1562C > T	C	110 (82,09)	133 (81,10)	0,94	1,07	(0,57-2,02)
	T	24 (17,91)	31 (18,90)		0,94	(0,49-1,76)
	CC	45 (67,16)	53 (64,63)		1,12	(0,54-2,35)
	CT	20 (29,85)	27 (32,93)	0,9	0,87	(0,41-1,84)
	TT	2 (2,99)	2 (2,44)		1,23	(0,09-17,38)
	CC+CT	65 (97,01)	80 (97,56)	1	0,81	(0,06-11,5)
	CT+TT	22 (32,84)	29 (35,37)	0,88	0,89	(0,43-1,86)
<i>CYBA</i> с.214T > C	T	39 (29,10)	60 (36,59)	0,21	0,71	(0,42-1,19)
	C	95 (70,90)	104 (63,41)		1,4	(0,84-2,37)
	TT	6 (4,48)	12 (14,63)		0,58	(0,17-1,78)
	TC	27 (20,15)	36 (43,90)	0,41	0,69	(0,35-1,37)
	CC	34 (25,37)	34 (41,46)		1,45	(0,72-2,93)
	TT+TC	33 (24,63)	48 (58,54)	0,33	0,69	(0,34-1,39)
	TC+TT	61 (45,52)	70 (85,37)	0,42	1,74	(0,56-5,99)

АСБ⁺ – наличие атеросклеротических бляшек, АСБ⁻ – отсутствие атеросклеротических бляшек.

Таблица 15. Связь АСБ с мутантными генотипами полиморфизма изучаемых генов

Показатель	Estimate (coefficient)	Std. Error	z value	p	ОШ	95% ДИ
ТТ-генотип гена <i>AGT</i>	-15,419	1024,63	-0,015	0,988	N/A ¹	N/A ¹
DD-генотип гена <i>ACE</i>	0,096	0,385	0,250	0,802	1,101	(0,516-2,348)
ТТ-генотип гена <i>NOS3</i>	-1,603	1,107	-1,449	0,147	0,201	(0,01-1,263)
АА-генотип гена <i>TNF</i>	15,477	1455,398	0,076	0,992	N/A1	N/A1
ТТ-генотип гена <i>MMP9</i>	0,078	1,026	0,076	0,94	1,081	(0,124-9,387)
СС-генотип гена <i>CYBA</i>	0,282	0,341	0,827	0,408	1,325	(0,68-2,593)
Constant	-0,289	0,257	-1,127	0,26	–	–

¹ - N/A – не применимо из-за малого размера выборки.