

УДК 616.1-036.3-056:575(-202)(470.57)

Значимость социально генетических факторов в формировании здоровья сельского населения Республики Башкортостан

Л.Н. Мингазетдинова, Г.М. Сахаутдинова, Э.К. Хуснутдинова

Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, Россия

Артериальная гипертония является одним из главных факторов риска атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Путем сплошного скрининга двух сельских районов проведен анализ распределения показателей артериального давления (АД) в популяции. Исследован характер питания как фактор риска развития атеросклероза. Был проведен поиск генетических маркеров указанных заболеваний. Показано, что факторами пониженного риска ИБС является носительство аллелей гена АпроВ30 и АпроВ34, а носительство аллеля e4 АпроЕ, аллея Д и генотипа ДД - факторы повышенного риска данной патологии.

Сердечно-сосудистые заболевания в последние десятилетия имели значительные масштабы в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Ухудшение эпидемиологической и демографической ситуации в стране было сопряжено с социально-экономическим неблагополучием части населения, и прежде всего, психо-эмоциональным, что повлекло за собой рост заболеваемости сердечной патологии в России.

Здоровье сельского населения формируется под влиянием множества факторов, наиболее значимыми среди них являются образ и уклад жизни, окружающая среда, наследственность и др. Однако, степень их распространенности и взаимодействия в сельской и городской местности может быть выражена по разному, а, следовательно, и заболевания сердечно-сосудистой системы также будут различны.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение социально-генетических аспектов здоровья сельского населения.

Материал и методы. Настоящее исследование включает одномоментное обследование сельского населения РБ. Для изучения образа жизни проведено анонимное анкетирование населения. Анализ генетического полиморфизма осуществляли методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием локус специфичных олигонуклеотидных праймеров, материалом исследования служили препараты ДНК, полученные от непреднамеренно отобранных практически здоровых жителей мужчин, у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет (90 человек), и с артериальной

гипертензией (160 человек). Все больные прошли тщательное медицинское обследование, диагноз верифицирован согласно рекомендациям ВОЗ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета компьютерных программ *statistica for Windows 402* (*statistica*, 1995), для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди- Вайнберга использовался критерий χ^2 [1], достоверность различий при попарном сравнении частот аллелей и генотипов определяли по χ^2 -тесту с помощью компьютерной программы *RxC*.

Результаты исследования. Путем сплошного скрининга двух сельских районов проведен анализ распределения показателей артериального давления (АД) в популяции. Уровень АД сельской популяции сохраняется в пределах нормальных величин в каждой возрастной группе без половых и возрастных различий. В группе лиц 18-39 лет величины АД были достоверно выше у мужчин ($P<0,05$), в промежутке 40-59 лет различия между мужчинами и женщинами стираются, а с 60 лет АД достоверно выше у женщин. В целом, среди жителей двух сельских районов РБ средние уровни АД дают восходящую кривую со снижением систолического АД в 40-49 лет и составили $129,63 \pm 0,68$ мм рт. ст., для диастолического АД – $79,84 \pm 0,37$ мм рт. ст. Повышение АД выявлено у 25,0% населения, по критериям ВОЗ, I степень (мягкая) – у 22,6%, II степень – у 1,5% и III степень (тяжелая) – у 0,3%, т.е. у каждого четвертого жителя регистрировалось повышение АД. Частота повышения АД выше у женщин, что отличает обследованную сельскую выборку от городской (67,4%). Уровень систолического АД имеет корреляцию с курением (0,09), количеством беременностей у женщин (0,07).

В питании сельского населения имелся достаточно высокий калораж ($2532,3 \pm 27,44$ Ккал), поступление животных белков было выше у мужчин, количество потребляемых жиров составило 38,7% от общего калоража, т.е. характер питания был достаточно атерогенный за счет высокого потребления животных жиров и низкого - растительных. Уровень холестерина у мужчин повышается также по возрастной шкале независимо от исходного уровня с $191,2 \pm 5,01$ мг/дл до $218,5 \pm 9,48$ мг/дл, наибольшие величины достигают к 40-49 годам ($227,2 \pm 6,15$ мг/дл).

Важно отметить, что при изучении генетической предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы обнаружены популяционные различия. При изучении полиморфизма 3'-минисателлита гена аполипопротеина В (АроВ) у больных инфарктом миокарда и у здоровых лиц, проживающих в Кугарчинском районе Башкортостана, были определены частоты аллельных вариантов минисателлита гена АроВ. Распределение аллелей в контрольной выборке оказалось сходным с распределением в других обследованных популяциях европеоидов [2,6,9] и больше соответствует для попу-

ляций Москвы, Австрии, Франции и Германии, где аллели ApoB34 и ApoB36 встречаются с наибольшей частотой, суммарно более 50%; аллели ApoB30 и ApoB38- с частотами, близкими к 10%, аллель ApoB32 - с частотой, превышающей 5%, а остальные аллели (с числом повторов 28, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52) - с частотами менее 5%, эти аллели являются редкими. Среди больных с инфарктом миокарда частота встречаемости аллелей ApoB30 ($\chi^2 = 7,75$; $p < 0,05$) и ApoB34 ($\chi^2=3,73$; $p < 0,05$) снижена, а в отношении встречаемости аллеля ApoB36 ($\chi^2= 2,89$; $p < 0,10$) отмечается выраженная тенденция к повышению. Для редких аллелей ApoB статистически достоверных изменений частот не выявлено. Зато при анализе результатов исследования с учетом данных семейных анамнезов обследованных лиц у больных инфарктом миокарда, при отягощенном по инфаркту миокарда семейном анамнезе, отмечалось повышение частот аллелей ApoB46 и ApoB48. Можно предполагать, что в семьях с отягощенной по инфаркту миокарда наследственностью происходит накопление аллелей ApoB46 и ApoB48, т.е. с большим числом повторов.

Нами изучен полиморфизм кодирующей области гена аполипопротеина E (ApoE) в группе лиц без признаков ишемической болезни сердца и в группе лиц с данной патологией, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет. Так в случае изоформы E2 отмечается наименьшая аффинность с рецепторами, у E4- наибольшая, поэтому ремнанты богатых триглицеридами липопротеидов, содержащие E2, удаляются из кровотока медленнее, а содержащие E4- быстрее. Генотип E3/3 соответствует клиническому статусу "здоров", а E2- встречается при дислипидемиях. Аллель e4 часто встречается у пациентов с гиперхолестеринемией, а аллель e2- с гипертриглицеридемией, т.е. ApoE4 чаще обнаруживается у больных с ишемической болезнью сердца. В выборке обследованных мужчин без признаков ишемической болезни сердца идентифицированы все возможные общие генотипы ApoE: E3/3 (65,82%), E3/2 (15,25%), E4/3 (15,93%), E4/2 (2,15%), E4/4 (1,16%), соответственно частота аллелей составила 79,94% ($\varepsilon 3$), 9,86% ($\varepsilon 2$), 10,20% ($\varepsilon 4$). Таким образом, в изученной популяции распределение генотипов и аллелей ApoE в основных чертах соответствует другим регионам мира: чаще встречается аллель $\varepsilon 3$, гомозигота E3/3, гетерозиготы E3/2 и E4/3 [4,10,11,13,14].

При инфаркте миокарда по сравнению с контрольной группой отмечается увеличение доли лиц с генотипом E 3/4 (соответственно 42,61% и 15,93%) и, следовательно, носителей аллелей e4 (31,54% и 10,20%), а также снижение доли лиц с генотипом E3/3 (соответственно 34,42% и 65,82%). Прослеживается выраженная тенденция к уменьшению числа лиц с генотипом E3/2 (6.92% по сравнению с 15.25% в контрольной группе) и к повышению численности гомозигот E4/4 (5.78% по сравнению с 1,16% в контрольной группе). Относительный риск инфаркта миокарда по аллелю e4 составляет 3,61.

Следующим этапом наших исследований было изучение инсерционно-делеционного полиморфизма Alu-повтора в инtronе 16 гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). У больных с инфарктом миокарда наблюдается увеличение доли лиц-носителей генотипа DD (36,2% по сравнению с 12,6% в контрольной группе), уменьшение доли лиц-носителей генотипа II (7,2% по сравнению с 24,8% в контрольной группе) и, соответственно, понижение частоты аллеля I (35,5% по сравнению с 54,6% в контрольной группе), нарастание частоты аллеля D (64,5% по сравнению с 45,4% в контрольной группе), что позволяет предположить, что данный полиморфизм играет определенную роль в развитии ишемической болезни сердца и D-аллель гена АПФ является фактором риска инфаркта миокарда в возрасте до 55 лет. Сопоставление полученных данных с результатами этого исследования показало, что как в выборке лиц с ишемической болезнью сердца, проживающих в Москве, так и среди наших больных частоты встречаемости I и D аллелей практически равны: соответственно 37% и 63% у москвичей и 36% и 64% у жителей Башкортостана [3,4,5,7,8,12].

Также была предпринята попытка выявить ассоциации эссенциальной гипертонии с полиморфизмом гена АПФ. Мы проанализировали распределение аллельных вариантов и генотипов гена АПФ у больных ишемической болезнью сердца с нормальным артериальным давлением ($n=50$) и с артериальной гипертонией ($n=40$). достоверных различий по частотам аллелей I и D гена АПФ между этими выборками больных не обнаружено. По-видимому, у больных инфарктом миокарда данный полиморфизм гена АПФ не ассоциируется с развитием гипертонии.

Таким образом, данная работа была посвящена изучению состояния здоровья сельского населения Башкортостана и генетических маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нами показано, что факторами пониженного риска ишемической болезни сердца, отягощенной инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет, является носительство аллелей гена аполипопротеина ApoB30 и ApoB34. С другой стороны, носительство аллеля e4 аполипопротеина Е, аллеля Д и генотипа ДД ангиотензин-превращающего фермента можно рассматривать как факторы повышенного риска данной патологии. Результаты настоящего исследования, посвященного комплексной оценке генетической безопасности и здоровья населения РБ, наглядно свидетельствуют о наличии генетической опасности факторов окружающей среды для нынешнего и будущего поколений сельского населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991.271 с.

2. Погода Т.В., Никонова А.Л., Колосова Т.В., Людвигова Е.К., Петрова Н.В., Лимборская С.А. Аллельные варианты генов апоВ и апоС-II у больных ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц в московской популяции // Генетика. 1995. Т. 31. С. 1007-1012.
3. Пузырев К.В. Клинико-генетическое исследование факторов предрасположенности к эссенциальной гипертензии и идиопатической гипертрофической кардиомиопатии/Автореф. дисс... канд. мед. наук., Томск. 1999. 24 с.
4. Скobelева А.Н., Васина В.И., Волкова М.В. и др. Полиморфизм ДНК в области генов апоВ100, апоСIII, апоЕ, ангиотензин-конвертирующего фермента и показатели липидного спектра у детей и подростков Санкт-Петербурга // Мол. ген., микробиол. и вирусол. 1997. № 11. С. 36-40.
5. Сломинский П.А., Шадрина М.И., Жидко Н.И., Перова Н.В., Лимборская С.А. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента у больных ИБС//Тезисы симпозиума «Липиды и атеросклероз». Санкт-Петербург. 1995. С.101.
6. Хуснутдинова Э.К., Викторова Т.В., Мустафина О.Е., Галеева А.Р. Комплексная оценка генетической безопасности населения РБ // Всерос. научно-практ. конф. “Экология, труд, здоровье. Взгляд в XXI век», Уфа. 1999. С. 117-123.
7. Шадрина М.И. Изучение генетических факторов риска ишемической болезни сердца / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М. 1997. 24 с.
8. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et. al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction// Nature. 1992. V.359. P.641-644.
9. Deka R., Chakraborty R., De Croo S. et al. Characteristic of polymorphism at a VNTR locus 3' to the apolipoprotein B gene in five human populations // Am. J. Hum. Genet. 1992.V. 51. P. 31-34.
10. Evans A.E., Zhang W., Moreel J.F., Bard J.M. et al. Polymorphisms of the apolipoprotein B and E genes and their relationship to plasma lipid variables in healthy Chinese men // Hum. Genet. 1993. V.92. P. 191-197.
11. Fisher E.A. Gene polymorphisms and variability of human apolipoproteins // Ann. Rev. Nutr. 1989. V.9. P.139-160.
12. Ludwig E., Corneli P.S., Anderson J.L. et. al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis//Circulation. 1995. V.91. P. 2120 - 2124.

13. Sing C.,Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation// Am.J. Hum. Genet.1985.V37.P.268-285.
14. Weissman S. Genetic bases for common polygenic disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. V.92. P. 8543 - 8544.

The importance of socially genetic factors in formation of health of agricultural population of Republic Bashkortostan

L.N.Mingazetdinova, G.M.Sahautdinova, E.K.Husnutdinova

Arterial hypertension is one of the main factors of arteriosclerosis and heart ischemia (HID). By vast screening of the two regions the analysis of distribution of the results of arterial pressure was made in population. The character of food taking as the risky factor of arteriosclerosis was examined. The search of genetic markers of the pointed above diseases was made. It is shown that the factors of the lowered risk of HID is the existence of the allele of genes ApoB30 and ApoB34, and the existence of the allele of e4 ApoE, allele D and genotype DD is the factor of higher risk of this pathology.