

А.Ю. Сенькина, Т.А. Байрова, С.И. Колесников, О.В. Калюжная

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА (-455)G>A ГЕНА ФИБРИНОГЕНА У ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск)

Цель: исследовать частоты генотипов и аллелей полиморфизма (-455)G>A гена β-цепи фибриногена (FGB) в русской и бурятской популяциях Восточной Сибири.

Материалы и методы: исследована база ДНК крови детей и подростков русской и бурятской национальности. Генотипирование проводилось стандартным ПЦР-методом.

Результаты: Частота А-аллели в русской популяции – 28,0 %, в бурятской – 23,7 %. Между исследованными этническими выборками статистически значимых различий не выявлено.

Ключевые слова: β-цепь фибриногена, полиморфизм (-455)G>A, тромбозы, гемостаз

COMPARATIVE ASSESSMENT OF PREVALENCE OF FIBRINOGEN (-455)G>A GENE POLYMORPHISM IN TEENAGERS FROM VARIOUS POPULATIONS OF EASTERN SIBERIA

A.Yu. Senkina, T.A. Bairova, S.I. Kolesnikov, O.V. Kalyuzhnaya

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

This study was performed to establish prevalence of alleles of polymorphism (-455)G>A of β-chain of fibrinogen gene in Russian and Buryat populations of Eastern Siberia. We used blood database of children and teenagers of Russian and Buryat nationality. Genotyping was carried out by a standard PCR method. Frequency of allele A in Russian population was 28,0 %, in Buryat population – 23,7 %. There were no statistically significant ethnic differences between these samples.

Key words: β-chain of fibrinogen, polymorphism (-455)G>A, thrombosis, hemostasis

В настоящее время в Восточной Сибири, как и в целом в Российской Федерации, сохраняется высокий уровень смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Патогенетически значимым звеном данной патологии является нарушение системы гемостаза.

Система гемостаза представляет собой сложный каскад ферментативных реакций. Важным звеном в данном каскаде является фибриноген – белок, служащий субстратом для тромбина. Синтез фибриногена детерминирован геном *FGB*, для которого описано 329 полиморфизмов [4]. Одним из наиболее изученных и клинически значимых является полиморфизм -455G>A (rs1800790). Данный полиморфизм представляет собой замену гуанина на аденин в положении -455 в промоторной области гена. Данная замена ассоциирована с повышенным уровнем транскрипции гена *FGB*, а значит и с увеличением концентрации фибриногена в плазме крови [1].

Распространенность полиморфизмов генов – кандидатов патологических состояний варьирует в разных популяциях мира, в том числе в популяциях Сибири [2]. Данные о распространенности изучаемого полиморфизма в подростковых популяциях Восточной Сибири отсутствуют. Вместе с тем знания о частотах минорной А-аллели в подростковых популяциях позволит прогнозировать риск ранней реализации тромботических осложнений в изучаемых популяциях.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса (-455)G>A гена β-цепи

фибриногена (*FGB*) в русской и бурятской популяциях Восточной Сибири, а также провести сравнительный анализ частотных характеристик представленного полиморфного локуса в изучаемых этнических выборках с аналогичными данными в других популяциях мира.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использована база крови и ДНК, включающая детей и подростков I и II групп здоровья, проживающих на территории Восточной Сибири русской (77 человек) и бурятской (78 человек) национальности. Средний возраст исследуемых составил $16,4 \pm 3,1$ года. Материалом для исследования служили образцы выделенной ДНК, венозной крови и сухие капли крови. При формировании выборки учитывалась этничность и проживание пробанда в конкретном географическом регионе не менее трех поколений. Все подростки и их родители родились и проживали на территории Иркутской области. В работе с группами подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Генотипирование проводилось с помощью ПЦР-амплификации с детекцией в режиме реального времени. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью онлайн-программы «Hardy – Weinberg equilibrium calculator» (OEGE). Сравнительный анализ проведен с использованием z-критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Все статистические

расчеты сравнительного анализа производились с использованием программы «STATISTICA 8.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипирование выборки русской популяции по полиморфному локусу $(-455)G>A$ гена фибриногена выявило три генотипа: GG, GA и AA. Частота гомозиготы GG составила 55,8 %; гетерозиготы GA – 32,5 %; частота минорной гомозиготы – 11,7 %. Распределение аллелей в популяции было следующим: G-аллель – 72,0 % и 28,0 % для минорной A-аллели.

В результате генотипирования выборки бурятской популяции по полиморфному локусу $(-455)G>A$ также выявлено три генотипа: GG, GA и AA. Частота гомозиготы GG составила 61,5 %; гетерозиготы GA – 29,5 %; частота минорной гомозиготы – 9,0 %. Распределение аллелей в популяции было следующим: G-аллель – 76,3 % и 23,7 % для минорной A-аллели (табл. 1).

Распределение генотипов по полиморфному локусу $(-455)G>A$ гена FGB в группе русских и бурят

соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (русские: $\chi^2 = 2,88$; $p < 0,05$. буряты: $\chi^2 = 2,67$; $p < 0,05$). Сопоставление частот генотипов и аллелей между изучаемыми выборками не выявило статистически значимых различий: $p = 0,740$ и $p = 0,541$, соответственно.

На следующем этапе работы проведен сравнительный анализ полученных результатов с аналогичными данными мировых исследователей (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, статистически значимые различия распространенности минорной аллели полиморфного локуса $(-455)G>A$ выявлены с популяцией индейцев Кечуа [8], как для подростков русской этногруппы, так и для популяции подростков бурятской этногруппы.

Таким образом, в нашей работе впервые изучена относительная распространенность минорной аллели A полиморфного локуса $(-455)G>A$ гена фибриногена среди подростков русской и бурятской национальности, проживающих на территории Восточной Сибири. В выборке подростков русской популяции распространенность составила 28,0 %,

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса $(-455)G>A$ гена FGB

Генотипы и аллели	Русские (n = 77)		Буряты (n = 78)	
	Абсолютное число	Частота (%)	Абсолютное число	Частота (%)
GG	43	55,8	48	61,5
GA	25	32,5	23	29,5
AA	9	11,7	7	9,0
G	111	72,0	119	76,3
A	59	28,0	37	23,7
Соответствие равновесию закона Харди – Вайнберга (χ^2)	2,88 ($p < 0,05$)		2,67 ($p < 0,05$)	

Примечание: n – численность выборки; p – значимость различий.

Таблица 2

Распространенность минорной A-аллели полиморфного локуса $(-455)G>A$ гена FGB в различных этнических группах мира и их сравнительный анализ с распространенностью данной аллели в исследуемых выборках

Популяция	Численность выборки	Частоты аллелей (%)		p	
		Аллель A	Аллель G	русские	буряты
Европейцы [Rupert, 1999]	62	16,0	84,0	0,0952	0,2624
Испанцы [Ng, 2004]	790	19,5	80,5	0,0768	0,3755
Китайцы [Ng, 2004]	414	28,0	72	1,0	0,4347
Индейцы Na-Dene [Rupert, 1999]	100	16,0	84,0	0,0545	0,1989
Индейцы Quechua [Rupert, 1999]	120	2,0	98,0	<0,0001	<0,0001
Русские (Новосибирск) [Щепотина, 2013]	104	28,8	71,2	0,9063	0,4421
Поляки [Oszejka, 2012]	136	26,8	73,2	0,8503	0,6178
Словенцы [Madjunkova, 2012]	264	26,9	73,1	0,8487	0,5725
Македонцы [Madjunkova, 2012]	71	29,5	70,5	0,8406	0,4241
Албанцы [Madjunkova, 2012]	106	25,0	75,0	0,6495	0,8395
Настоящее исследование					
Русские	77	28,0	72,0	–	0,5418
Буряты	78	23,7	76,3	0,5418	–

Примечание: p – значимость различий.

среди подростков бурятской популяции – 23,7 % ($p < 0,05$). Сравнительный анализ распространенности мутантной аллели А полиморфизма (-455)G>A гена *FGB* исследованных выборок с аналогичными данными в других популяциях мира указывает на наличие значимых различий встречаемости минорной аллели в сравнении с популяцией индейцев Кечуа [8].

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ «Ведущая научная школа» НШ – 5646. 2014.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапкина Ю.В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и генетическая предрасположенность к неблагоприятному исходу у больных, перенесших острый коронарный синдром: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. – С. 13–15.

Agapkina Yu.V. Polymorphic markers of candidate genes and genetic predisposition to adverse outcome in patients with acute coronary syndrome: abstract of dissertation of Candidate of Biological Sciences. – Moscow, 2010. – P. 13–15. (in Russian)

2. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальная артериальная гипертензия у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Республики Бурятия // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № 6. – С. 109–115.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bairova T.A., Bimbayev A.B. The endothelial nitric oxide synthase gene and essential arterial hypertension of teenagers in different ethnic gradation living in the republic of Buryatia // Bjul. SO RAMN. – 2009. – N 6. – P. 109–115. (in Russian)

3. Щепотина Е.Г., Прасолова М.А., Иванов М.К. Новые наборы реагентов для выявления однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла и системы свертывания крови // Новости «Вектор-Бест», информационный бюллетень. – 2013. – № 2. – С. 7.

Shchepotina E.G., Prasolova M.A., Ivanov M.K. New sets of reagents for the detection of single nucleotide polymorphisms of the folate cycle and the blood coagulation system // Novosti "Vektor-Best". – 2013. – N 2 (68). – P. 7. (in Russian)

4. Fibrinogen Beta Chain/Gene Cards [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FGB&search=d436adeaeb56e877a12226260dede661>

5. Madjunkova S., Volk M., Peterlin B., Plaseska-Karanfilska D. Detection of thrombophilic mutations related to spontaneous abortions by a multiplex SNaPshot method // Genet. Test Mol. Biomarkers. – 2012. – N 16 (4). – P. 259–264.

6. Ng M.C., Wang Y., So W.Y., Cheng S. et al. Ethnic differences in the linkage disequilibrium and distribution of single-nucleotide polymorphisms in 35 candidate genes for cardiovascular diseases // Genomics. – 2004. – N 83. – P. 559–565.

7. Oszejka K., Wroński K., Janiszewska G., Bieńkiewicz M. et al. Association analysis of genetic polymorphisms of factor V, factor VII and fibrinogen β chain genes with human abdominal aortic aneurysm // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2012. – N 4 (3). – P. 514–518.

8. Rupert J.L., Devine D.V., Monsalve M.V., Hochachka P.W. Beta-fibrinogen allele frequencies in Peruvian Quechua, a high-altitude native population // Am. J. Phys. Anthropol. – 1999. – N 109. – P. 181–186.

Сведения об авторах

Сенькина Александра Юрьевна – врач-интерн Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической генетики Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Колесников Сергей Иванович – академик РАН, советник РАН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)
Калужная Ольга Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Information about the authors

Senkina Aleksandra Yuryevna – Internship Doctor of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems
Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Genetics of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems
Kolesnikov Sergei Ivanovich – Academician of RAS, counsellor of RAS (Timiryazeva str., 16, Irkutsk, 664003)
Kaluzhnaya Olga Victorovna – Junior Research Officer of the Laboratory of Clinical Genetics of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems