

УДК 616.1-092:575.174.015.3(571.17)

АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRA2B* С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

Мулерова Т.А.^{1,2}, Янкин А.Ю.², Рубцова Е.В.¹, Кузьмина А.А.¹, Орлов П.С.³, Татарникова Н.П.³, Максимов В.Н.³, Воевода М.И.³, Огарков М.Ю.^{1,2}

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, г. Кемерово

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

³ НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *ADRA2B* в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев), а также их ассоциацию с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследован 221 человек, выборка состояла из взрослого населения (лица в возрасте 18 лет и старше). Средний возраст обследуемых составил ($51,07 \pm 1,46$) лет у мужчин, ($52,93 \pm 0,96$) лет у женщин ($p = 0,286$). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, I/D полиморфизм гена *ADRA2B*.

Результаты. Генотип DD гена *ADRA2B* в популяции шорцев ассоциируется с ожирением и повышенным индексом «талия/бедро», гипертриглицеридемией. Средние значения индекса Кетле выше у носителей данного генотипа по сравнению с носителями генотипа ID. У гомозигот по инсерции средние показатели окружности талии оказались меньше, чем у гомозигот по делеции и у гетерозигот. Средние уровни триглицеридов, индекса атерогенности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности были выше у лиц с генотипом DD.

Заключение. В популяции шорцев маркером генетической предрасположенности к ожирению, нарушению распределения жировой ткани и гипертриглицеридемии является аллель D гена *a2B*-адренорецептора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: I/D полиморфизм гена *a2B*-адренорецептора, дислипидемия, ожирение, коренное население.

Введение

Во всем мире проводятся эпидемиологические исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических маркеров заболеваний [1, 2]. Данные работы позволяют изучить роль наследственного полиморфизма генов-кандидатов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Ген *a2B*-адренорецептора (*ADRA2B*) расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов. Рецепторы се-

мейства $\alpha 2$ являются важными компонентами вегетативной нервной системы и обеспечивают физиологический ответ на симпатическую стимуляцию. Подтипы $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$ являются ингибиторами высвобождения нейротрансмиттеров и вызывают стойкий гипотензивный эффект [4]. Стимуляция $\alpha 2B$ -адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний [5], подавлению липолиза в липоцитах [6], угнетению секреции инсулина [7], агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов [8]. J. Nam и D.A. Rees выявили роль $\alpha 2B$ -адренорецептора в индукции воспалительного процесса [4]. Впервые I/D полиморфизм данного гена был описан в 1999 г. Делеция имеет небольшой размер – 9 пар нуклеотидов (п. н.)

✉ Мулерова Татьяна Александровна, тел. 8-960-906-3656; e-mail: mulerova-77@mail.ru

– и приводит к исчезновению 3 глутаминовых кислот в 3-й внеклеточной петле белка, что существенно влияет на функционирование рецептора [9].

Проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции. У лиц разных национальностей могут существенно отличаться частоты аллелей и генотипов генетических маркеров, а также их ассоциации с патологическими фенотипами [10]. Поэтому исследование наследственных полиморфизмов необходимо выполнять в каждой популяции.

Цель исследования – изучить частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *ADRA2B* в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев), а также их ассоциацию с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Кемеровской области (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш). Сплошным методом на основании поименных списков обследован 221 житель указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения и включала лиц в возрасте 18 лет и старше, из них 33,2% – мужчины, 66,8% – женщины. Средний возраст обследуемых составил ($51,07 \pm 1,46$) лет у мужчин, ($52,93 \pm 0,96$) лет у женщин ($p = 0,286$).

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/МОАГ (1999). Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер. Рассчитывали индекс Кетле (ИК), индекс «талия/бедро» (ИТБ). Вся обследованная популяция была разделена на две группы: 1-я (84 человека (38,0%)) – лица, страдающие АГ, 2-я (137 человек (62,0%)) – лица без АГ. Лица с ИБС составили 24 человека (10,9%), 197 человек (89,1%) не имели данной патологии.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак, ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская

размораживания. Изучены показатели липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП)). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 г.

Выделение ДНК из крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). I/D полиморфизм (9 п. н.) гена *ADRA2B* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной ранее методике [11].

Для характеристики признаков рассчитывали среднее арифметическое значение M и ошибку среднего m , удельный вес (%) вариантов. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовали параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строили таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли относительный риск (RR) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена *a2B*-адренорецептора в популяции шорцев находились в равновесии Харди–Вайнберга (II – 27,0, ID – 51,5, DD – 21,5%). Среди мужчин распределение частот генотипов составило: II – 21,0, ID – 55,3, DD – 23,7%, среди женщин – 30,8; 49,2 и 20,0% соответственно. В возрастной группе 35–64 года имела тенденция к повышению частоты аллеля D. Между возрастными группами 35–44 и 55–64 года выявлено различие в доле гомозигот по делеции – 17,07 и 38,46% соответственно ($p = 0,032$).

Носители генотипа DD имели более высокие средние значения ИК ($(25,4 \pm 0,7)$ кг/м²) по сравнению с носителями генотипа ID ($(23,3 \pm 0,4)$ кг/м², $p = 0,009$). Носители генотипа II по уровню ИК ($(24,0 \pm$

$\pm 0,5$) кг/м²) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов ($p = 0,112$ и $p = 0,352$ соответственно). У гомозигот по делеции средние значения ОТ оказались больше ($(86,9 \pm 1,7)$ см), чем у гомозигот по инсерции ($(81,8 \pm 1,5)$ см, $p = 0,025$) и у гетерозигот ($(80,9 \pm 1,1)$ см, $p = 0,003$).

Шорцы, имеющие ожирение, в 2,8 раза чаще оказывались носителями генотипа гомозиготного по делеции по сравнению с населением, имеющим нормальную массу тела (95%-й ДИ 1,60–4,71, $p = 0,001$). При анализе частот распределения гетерозиготного варианта ID было выявлено преобладание его в группе обследованных с нормальной ОТ (65,4%) по сравнению с группой лиц с увеличенной ОТ (51,6%) (RR 0,75; 95%-й ДИ 0,56–0,99, $p = 0,049$). Относительный риск обнаружить среди представителей коренной этнической группы с повышенным ИТБ носителей аллеля D в 1,9 раза выше, чем в группе с нормальным ИТБ (95%-й ДИ 1,08–3,55, $p = 0,048$).

При исследовании выявлена связь I/D полиморфизма гена a2B-адренорецептора с некоторыми показателями липидного обмена. Шорцы, являющиеся носителями генотипа, гомозиготного по делеции, имели средний уровень ТГ выше, чем у обследованных гетерозигот – $(1,7 \pm 0,2)$ ммоль/л против $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л ($p = 0,043$). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ИА: $3,7 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,2$ соответственно ($p = 0,026$). Средний уровень ХС-ЛПОНП был выше у гомозигот по аллелю D ($0,83 \pm 0,03$) по сравнению с гетерозиготами ($0,62 \pm 0,03$, $p = 0,016$).

При анализе ассоциаций I/D полиморфизма данного гена с гипертриглицеридемией получено статистически значимое повышение доли гомозигот DD (в 1,8 раза) среди обследованных с повышенным уровнем ТГ по сравнению с группой лиц с нормальным уровнем ТГ (95%-й ДИ 1,07–3,12, $p = 0,029$). В табл. 1 представлена характеристика обследованных лиц по факторам риска в зависимости от генотипа изучаемого гена.

Статистически значимых различий между здоровыми и больными АГ по частоте делеции в гене ADRA2B не выявлено (генотип II: RR 0,80 95%-й ДИ 0,48–1,31; генотип ID: RR 1,15 95%-й ДИ 0,88–1,51; генотип DD: RR 0,94 95%-й ДИ 0,53–1,64). В табл. 2 представлено распределение обследованных лиц, страдающих АГ и не имеющих такой патологии по генотипам данного гена.

При анализе ассоциаций генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ADRA2B с ИБС значимых закономерностей не выявлено. Наличие генотипа II не ассоциируется с риском развития данного заболевания (RR 1,20 95%-й ДИ 0,62–2,33), как и носительство

генотипов ID и DD (RR 0,97 95%-й ДИ 0,62–1,50 и RR 1,53 95%-й ДИ 0,65–3,53 соответственно). В табл. 3 представлено распределение обследованных лиц с ИБС и без нее по генотипам данного гена.

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц (%) по наличию (или отсутствию) факторов риска в зависимости от генотипа гена ADRA2B				
Фактор риска		Генотипы гена ADRA2B		
		II	ID	DD
Масса тела	Нормальная	27,7	56,5	15,8
	Избыточная	28,0	48,0	24,0
	Ожирение	20,0	30,0	50,0
ОТ	Увеличенная	30,9	43,2	25,9
	Нормальная	24,5	57,3	18,2
ИТБ	Повышенный	25,8	48,4	25,8
	Нормальный	29,2	56,9	13,9
ГХС	Есть	26,3	50,9	22,8
	Нет	30,6	50,0	19,4
ГТГ	Есть	24,5	43,4	32,1
	Нет	29,2	53,3	17,5
Уровень ХС-ЛПНП	Повышенный	26,5	50,0	23,5
	Нормальный	29,6	51,1	19,3
Уровень ХС-ЛПВП	Пониженный	29,4	45,1	25,5
	Нормальный	27,3	52,5	20,2
ИА	Повышенный	29,6	44,5	25,9
	Нормальный	27,2	52,9	19,9

Таблица 2

Распределение обследованных лиц в зависимости от наличия АГ (%) среди носителей генотипов II, ID и DD гена ADRA2B			
Группа	Генотипы гена ADRA2B		
	II	ID	DD
Больные АГ	23,3	56,2	20,5
Лица без АГ	29,3	48,8	21,9
<i>p</i>	0,362	0,317	0,817

Таблица 3

Распределение обследованных лиц в зависимости от наличия ИБС (%) среди носителей генотипов II, ID и DD гена ADRA2B			
Группа	Генотипы гена ADRA2B		
	II	ID	DD
Больные ИБС	68,2	22,7	9,1
Лица без ИБС	44,3	43,8	11,9
<i>p</i>	0,034	0,059	0,695

Обсуждение

Частоты генотипов и аллелей в коренной этнической группе Горной Шории практически совпали с данными, полученными на финской популяции, – 28, 51 и 21% [5], но отличались от частот в японской популяции [8]. У шорцев в возрастной группе 35–64 года имела тенденция к повышению делеционного аллеля. Аналогичные результаты получены при обследовании городской популяции Западной Сибири: между возрастными группами 25–34 и 45–54 года различие в

доле гомозигот по inserции статистически значимо (44,3 и 26,2% соответственно) [12, 13].

В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ADRA2B с АГ. Отсутствие ассоциации между данным полиморфизмом и АГ отмечено и в других работах [7, 14]. A. Snipir и соавт. [5] и R. Vasudevan и соавт. [15] определили, что наличие генотипа DD и носительство D-аллеля гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития эссенциальной гипертензии, однако на китайской популяции получены другие результаты: повышение АД связано с аллелем I [9]. При анализе ассоциаций I/D полиморфизма гена ADRA2B с ИБС среди шорцев значимых закономерностей выявлено не было. Результаты проспективного наблюдения городского населения Западной Сибири показали тенденцию к накоплению генотипа DD среди лиц, перенесших инфаркт миокарда [12, 13]. Финские авторы при исследовании связи I/D полиморфизма гена $\alpha 2B$ -адренорецептора с инфарктом миокарда на трех разных выборках пришли к выводу о том, что генотип DD – новый генетический фактор риска острых коронарных событий, но не АГ [5].

При обследовании шорцев аллель D гена $\alpha 2B$ -адренорецептора являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению и нарушению распределения жировой ткани. Сходные результаты получены в работе Н. Zhang и соавт.: у гомозигот по делеции выявлена ассоциация с ожирением и у гомозигот II были ниже масса тела, ИК, ИТБ [16].

В коренной этнической группе Горной Шории повышение средних значений ТГ, ИА, ХС-ЛПОНП ассоциируется с увеличением доли гомозигот по делеции. В популяции Западной Сибири у лиц с высоким уровнем общего холестерина отмечалось снижение количества обследованных с генотипом DD [12].

Заключение

Таким образом, у представителей коренной этнической группы Горной Шории среднее значение индекса Кетле и окружности талии было выше у гомозигот по делеции, чем у гетерозигот.

Выявлена связь I/D полиморфизма гена $\alpha 2B$ -адренорецептора с уровнем триглицеридов, индекса атерогенности, ХС-ЛПОНП.

Аллель D гена $\alpha 2B$ -адренорецептора в популяции шорцев является маркером генетической предрасположенности к ожирению, нарушению распределения жировой ткани и гипертриглицеридемии.

Литература

1. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертензивной болезни: трудности и перспективы

- // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 8, № 3. С. 157–160.
2. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н., Степанов В.А. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка // Кардиология. 2001. № 6. С. 25–30.
3. Рязанов А.С., Келянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. Состояние проблемы // Клиническая медицина. 2003. № 6. С. 15–18.
4. Ham J., Rees D.A. The adenosine $\alpha 2B$ receptor: its role in inflammation // Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets. 2008. 8 (4). P. 244–254.
5. Snipir A., Heinonen P., Tuomainen T.P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. 37(6). P. 1516–1522.
6. Link R.E., Desai K., Hein L. et al. Cardiovascular regulation in mice lacking $\alpha 2B$ -adrenergic receptor subtypes b and c // Science 1996. 273(5276). P. 803–805.
7. Etzel J.P., Rana B.K., Wen G. et al. Genetic variation at the human $\alpha 2B$ -adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response // Hypertension. 2005. 45 (6). P. 1207–1213.
8. Wolff B., Grabe H.J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample // Journal of hypertension. 2005. V. 23, № 7. P. 1361–1366.
9. Heinemann P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. 84 (7). P. 2429–33.
10. Woweren F., Bengtsson K., Lindblad U. et al. Functional Variant in the $\alpha 2B$ Adrenoceptor Gene, a Positional Candidate on Chromosome 2, Associates With Hypertension // Hypertension. 2004. V. 43, № 3. P. 592–597.
11. Snipir A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2003. 24 (2). P. 15.
12. Воевода М.И., Юдин Н.С., Максимов В.Н. и др. Выявление генов предрасположенности к распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям: принципы, достижения и перспективы // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 9. Новосибирск, 2006. С. 16–23.
13. Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний // СМЭ. Новосибирск, 2006. С. 23–27.
14. Baldwin C.T., Schwartz F., Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension // Am. J. Hypertens. 1999. 12 (9). P. 853–857.
15. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects // Int. J. Biol. Sci. 2008. 4 (6). P. 362–367.
16. Zhang H., Li X, Huang J., Li Y., Thijs L. et al. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population // J. Hypertens. 2005. 23 (12). P. 2201–2207.

Поступила в редакцию 26.01.2015 г.

Утверждена к печати 15.04.2015 г.

Мулерова Татьяна Александровна (✉) – канд. мед. наук, научн. сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово), ассистент кафедры кардиологии НГИУВ (г. Новокузнецк).

Янкин Артём Юрьевич – ассистент кафедры кардиологии НГИУВ (г. Новокузнецк).

Рубцова Екатерина Васильевна – мл. научн. сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово).

Кузьмина Анастасия Александровна – мл. научн. сотрудник лаборатории исследования гомеостаза НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово).

Орлов Павел Сергеевич – мл. научн. сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ (г. Новосибирск).

Татарникова Нина Павловна – мл. научн. сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ (г. Новосибирск).

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ (г. Новосибирск).

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ ТПМ (г. Новосибирск).

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии НГИУВ (г. Новокузнецк), зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово).

✉ Мулерова Татьяна Александровна, тел. 8-960-906-3656; e-mail: mulerova-77@mail.ru

ASSOCIATION OF ADRA2B POLYMORPHISM WITH RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN NATIVE POPULATION OF MOUNTAIN SHORIA

Mulerova T.A.^{1, 2}, Yankin A.Yu.², Rubtsova Ye.V.¹, Kuzmina A.A.¹, Orlov P.S.³,
Tatarnikova N.P.³, Maksimov V.N.³, Voevoda M.I.³, Ogarkov M.Yu.^{1, 2}

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation*

² *Novokuznetsk Institute of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation*

³ *Research Institute of Therapy, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Study objectives: examine the frequency of genotypes and alleles of I/D polymorphism of gene *ADRA2B* of native people living in Mountain Shoria (the Shors), as well as their association with risk factors for cardiovascular diseases.

Material and methods. Overall 221 native people of Shoria were examined. The average age is 51.07 ± 1.46 among males, 52.93 ± 0.96 among females ($p = 0.286$). Anthropometric characteristics, lipid levels of blood and I/D polymorphism of *ADRA2B* were studied.

Results. DD genotype of the gene *ADRA2B* in the native population of the Shor people is associated with adiposis and high index of "waist/hip", hypertriglyceridemia. The average values of Quetelet index is higher in carriers of this genotype compared with carriers of genotype ID. Average waist indications in homozygous insertions were lower than those in homozygous deletions and heterozygotes. Patients with genotype DD have higher average levels of triglycerides, atherogenic index, cholesterol, very low density lipoproteins.

Conclusion. DD allele *ADRA2B* genotype is responsible for adiposis and high levels of TG among native population of Shoria.

KEY WORDS: I/D polymorphism of gene *ADRA2B*, dyslipidemia, adiposis, population studies.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 29–34

References

1. Boytsov S.A. [Ten years of searching for the genetic basis of

- hypertension: challenges and prospects]. *Arterialnaya gipertenziya – Hypertension*, 2004, vol. 8, no. 3, pp. 157–160.
2. Karpov R.S., Puzyrev K.V., Pavlyukova E.N., Stepanov V.A. [Molecular genetic analysis of left ventricular hypertrophy]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2001, no. 6, pp. 25–30.
 3. Ryazanov A.S., Kelyants A.A., Yurenev A.P. [Hypertensive heart. Status of the problem]. *Klinicheskaya medicina – Clinical Medicine*, 2003, no. 6, pp. 15–18.
 4. Ham J., Rees D.A. The adenosine a2b receptor: its role in inflammation. *Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets*, 2008, 8 (4), pp. 244–254.
 5. Snapir A., Heinonen P., Tuomainen T.P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37 (6), pp. 1516–1522.
 6. Link R.E., Desai K., Hein L. et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*, 1996, 273 (5276), pp. 803–805.
 7. Etzel J.P., Rana B.K., Wen G. et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*, 2005, 45 (6), pp. 1207–1213.
 8. Wolff B., Grabe H.J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *Journal of hypertension*, 2005, vol. 23, no. 7, pp. 1361–1366.
 9. Heinemann P., Koulou M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (7), pp. 2429–33.
 10. Wower F., Bengtsson K., Lindblad U. et al. Functional Variant in the alpha 2B Adrenoceptor Gene, a Positional Candidate on Chromosome 2, Associates With Hypertension. *Hypertension*, 2004, vol. 43, no. 3, pp. 592–597.
 11. Snapir A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2003, 24 (2), p. 15.
 12. Voevoda M.I., Yudin N.S., Maksimov V.N. et al. *Veuvenya genov predraspologenosti k rasprostranennm serdechno-sosudisthem zabolevaniam principw, dostigenia I perspektivy* [Identification of susceptibility genes for common cardiovascular disease principles, achievements and prospects. Molecular biological technologies in medical practice]. Novosibirsk, 2006. Pp. 16–23.
 13. Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. et al. *Vnezapnaya serdechno sosudistaya smert i polymorfizm genov-kanditov serdechno-sosudistyh zabolevany* [Sudden cardiac death and polymorphism of candidate genes for cardiovascular disease MEA]. Novosibirsk, 2006. Pp. 23–27.
 14. Baldwin C.T., Schwartz F., Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1999, 12 (9), pp. 853–857.
 15. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. *Int. J. Biol. Sci.*, 2008, 4 (6), pp. 362–367.
 16. Zhang H., Li X., Huang J., Li Y., Thijs L. et al. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. *J. Hypertens.*, 2005, 23 (12), pp. 2201–2207.

Mulerova Tatiana A. (✉), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Novokuznetsk Institute of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation.

Yankin Artyom Yu., Novokuznetsk Institute of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation.

Rubtsova Yekaterina V., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Kuzmina Anastasia A., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Orlov Pavel S., Research Institute of Therapy, Novosibirsk, Russian Federation.

Tatarnikova Nina P., Research Institute of Therapy, Novosibirsk, Russian Federation.

Maksimov Vladimir N., Research Institute of Therapy, Novosibirsk, Russian Federation.

Voevoda Mikhail I., Research Institute of Therapy, Novosibirsk, Russian Federation.

Ogarkov Mikhail Yu., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Novokuznetsk Institute of Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation.

✉ **Mulerova Tatiana A.**, Ph. +7 (960) 906-36-56; e-mail: mulerova-77@mail.ru