

Делеционный полиморфизм генов глутатионтрансфераз *T1* и *M1* у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом

Невзорова В. А.¹, Панченко Е. А.¹, Исаева М. П.²

¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ²ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова» ДВО РАН, Владивосток, Россия

Цель. Изучить ассоциации делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* с развитием инфаркта миокарда (ИМ) на фоне метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Обследованы 86 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, 45 из которых имели признаки МС, и 30 здоровых лиц. С помощью полимеразной цепной реакции получены данные о делеционном полиморфизме генов, кодирующих глутатионтрансферазы *GSTM1* и *GSTT1* в исследуемых группах.

Результаты. Установлено достоверное увеличение частоты распространения генотипа *GSTT10/0* среди пациентов с ИМ без признаков МС, причем присутствие нулевого генотипа повышает относительный риск развития ИМ у пациентов как без признаков МС, так и при их наличии. В первой группе (без признаков МС) наличие

генотипа *GSTT10/0* приводит к увеличению риска развития ИМ независимо от статуса курения, в то время как у пациентов с признаками МС — только у курящих лиц.

Заключение. Определение наличия гомозиготной делеционной мутации *GSTT1* может использоваться для индивидуального прогноза возникновения ИМ у пациентов с факторами риска — МС и курением.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболический синдром, нулевой генотип, глутатионтрансферазы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 47–52
Поступила 30/09–2013

Принята к публикации 28/04–2014

Deletional polymorphism of glutathione transferase *T1* and *M1* genes in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome

Nevzorova V. A., Panchenko E. A., Isaeva M. P.

SBEI HPE “Pacific Ocean State Medical University” of the Ministry of Health; FSBSI “Pacific Ocean Institute for Bio-organic Chemistry n.a. Elyakov G. B.” of RAS, Vladivostok, Russia

Aim. To study associations of deletional polymorphism of genes *GSTM1* and *GSTT1* with myocardial infarction (MI) development on the background of metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Totally 86 patients with STEMI were included (from those 45 had signs of MS) and 30 healthy persons as control. By polymerase chain reaction the data on deletional polymorphism was obtained on the genes coding glutathione transferase *GSTM1* and *GSTT1* in both groups.

Results. The significant increase of prevalence of genotype *GSTT10/0* is ascertained in patients with MI and without MS; presence of the “null” genotype increases relative risk of infarction in both patients with and

without MS. In the first group (without MS) presence of genotype *GSTT10/0* leads to increase of MI risk irrespective of smoking status, though in MS patients — only in those who smokes.

Conclusion. Diagnostic of homozygous deletional mutation *GSTT1* can be used for individual prognosis of MI risk in patients with MI risk factors — smoking and MS.

Key words: myocardial infarction, metabolic syndrome, null genotype, glutathione transferase.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 47–52

OR — отношение шансов, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГК — группа контроля, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — ИМ с подъемом сегмента ST, МС — метаболический синдром, ОН — острая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФК — функциональный класс.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют устойчивые лидирующие позиции в структуре заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности взрослого населения цивилизо-

ванных стран. Несмотря на активное внедрение высокотехнологичной медицинской помощи, инфаркт миокарда (ИМ) сохраняет одно из первых мест среди причин смерти в российской популяции, конкурируя только с инсультом. Приоритетным

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (4232) 45–17–02

e-mail: elena.panchenko@mail.ru; nevzorova@inbox.ru

[Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации с курсами функциональной и лабораторной диагностики, Панченко Е. А.* — аспирант кафедры, Исаева М. П. — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник].

направлением в увеличении продолжительности жизни и снижении частоты сердечно-сосудистых катастроф считается разработка оптимальных мер первичной профилактики у лиц, имеющих высокий риск развития сосудистых событий. В крупномасштабных исследованиях в качестве наиболее взвешенного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска в популяции доказаны необходимость контроля уровня артериального давления (АД) и борьба с атерогенной дислипидемией (ДЛП), в то время как ряд других мер находится в зоне активного обсуждения.

Устойчивая совокупность факторов риска ССЗ в виде артериальной гипертензии, ДЛП, инсулинорезистентности и абдоминального ожирения имеет отчетливую патогенетическую общность и обозначается, по принятому соглашению, метаболическим синдромом (МС). Оценка вклада МС в риск развития ИМ имеет особую актуальность для российской популяции в связи с выраженным этническим разнообразием населения и фенотипическими особенностями его проявлений. Одним из объединяющих патогенетических механизмов ишемической болезни сердца (ИБС) и МС является активация системной воспалительной реакции с образованием избытка продуктов окислительного стресса и формированием эндотелиального дисбаланса. Установлено, что глутатион-опосредованная детоксикация имеет ключевое значение в обеспечении резистентности клеток к продуктам перекисного окисления липидов, алкилирования белков и свободным радикалам [1]. Гены, кодирующие глутатионтрансферазы *GSTM1*, *GSTT1*, играют важную роль в биотрансформации ксенобиотиков, в частности табачного дыма. К настоящему времени со всей очевидностью доказана роль мутаций в генотипах *GSTM1*, *GSTT1* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, стабильной стенокардией напряжения и их сочетанием [2]. В то же время изучению полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* при ИМ и МС посвящено ограниченное число наблюдений.

Целью исследования явилось изучение распространенности делеционных полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1* и их вклада в риск развития ИМ у пациентов с признаками МС.

Материал и методы

Обследованы 86 пациентов в возрасте 37–76 лет европеоидной расы с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST). Средний возраст — 62±12 лет. Исходя из цели исследования, выделены 2 группы: I группа (n=41) без признаков МС, II группа (n=45) с признаками МС. Контрольная группа (ГК) сформирована из 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности, не являющихся родственниками пациентов основных групп и не имевших в анамнезе ИБС и другие хронические заболевания, а также гиперглике-

мии, ДЛП, артериальной гипертензии и абдоминального ожирения. Диагноз ИМ и МС установлен согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для генотипирования использовали образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенные из цельной венозной крови методом депротеинизации с использованием набора Genomics DNA Purification Kit (Fermentas, Евросоюз).

Анализ делеционного полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции. Амплификацию дезоксирибонуклеиновой кислоты выполняли на амплификаторе GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems, США) с использованием наборов реагентов для детекции полиморфных маркеров *I/D* гена *GSTM1* и *I/D* гена *GSTT1* производства “ГосНИИгенетика” (Россия). Продукты амплификации анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле и визуализировали при помощи трансиллюминирующей геледокументирующей системы Bio-Print 1500/20M (Vilber Lourmat, Франция). Нулевые генотипы *GSTM1* и *GSTT1* определяли по наличию одного амплификационного фрагмента длиной 350 п.н., а нормальные генотипы — двух амплификационных фрагментов длиной 480 п.н. (для *GSTT1*) и 215 п.н. (для *GSTM1*). Рассматривали два варианта фенотипического проявления генов *GSTT1* и *GSTM1*:

- нефункциональный, обеспечиваемый гомозиготным состоянием по нулевому аллелю *GSTT1-0* или *GSTM1-0* (обозначен как нулевой генотип),
- функциональный, обеспечиваемый либо гетерозиготным либо гомозиготным состоянием по функциональному аллелю *GSTT1-1* или *GSTM1-1* (обозначен как нормальный генотип).

Достоверность различий в распределении частот генотипов между группами больных и здоровых лиц оценили по тесту χ^2 . Количественные показатели в клинических характеристиках пациентов — по критерию Стьюдента. Расчеты выполнены с помощью программы BIOSTAT. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Отношение шансов (OR) рассчитывали по методу Woolf с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. По возрастному показателю и полу I и II группы достоверно между собой не различались. У пациентов с признаками МС неблагоприятная наследственность по ССЗ выявлена в 52% случаев, что в ~1,5 раза больше, чем в I группе ($p < 0,05$). В то же время пациенты I группы достоверно чаще курили, чем пациенты с признаками МС: 44% и 27%, соответственно ($p < 0,05$). Установлено статистически значимое повышение систолического АД в обеих группах с достоверностью различий в I группе — $p = 0,03$, во II — $p = 0,008$ по сравнению с ГК. Достоверного различия в показателях АД между I и II группами обследованных не установлено ($p > 0,05$).

Пациенты II группы с признаками МС имели достоверно более высокий индекс массы тела, соответствующий I степени ожирения, больший показа-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Признак	Группы исследования		ГК
	I группа (без МС) n=41	II группа (с МС) n=45	
Средний возраст (лет)	62±12	61,3±10	59±8
Пол (% женщин)	32	39	30
Отягощенная наследственность (%)	30	52*	-
Курение (%)	44*	27	-
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,9±6,5	30,5±6,2*	24,3±4,5
Окружность талии (см)	88,6	97,1	82,2
Мужчины	92,3	102,6*	85,7
Женщины	84,9	91,6	78,6
Содержание глюкозы натощак (ммоль/л)	5,55±0,55	6,43±2,43	4,35±0,75
Тест ТГ — показатель	6,8	9,98	-
— Частота (%)	12%	76%*	-
Артериальная гипертензия (%)	79	84	-
Систолическое АД (ммHg)	140±25*	148±22*	115±25
Диастолическое АД (ммHg)	81±14	85±12	78±12
ОСН:			
I ФК, по Killip (%) p=0,9	79	74	-
II ФК, по Killip (%) p=0,74	4	10	-
III ФК, по Killip (%) p=0,18	-	13	-
IV ФК, по Killip (%) p=0,19	17	3	-
ДЛП (%)	34	61*	-
ТГ (ммоль/л)	1,26±0,24	1,8±0,49*	-
ЛНП (ммоль/л)	2,93±0,53	3,28±0,6	-
ЛВП (ммоль/л)	1,045±1,27	0,98±0,174	-

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента по отношению к ГК; ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности.

тель окружности талии у мужчин и большую частоту нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с ГК. Атерогенная ДЛП (IIIb тип по Фредриксону) выявлена с более высокой частотой у пациентов с МС — 61% vs 34% в I группе ($p < 0,05$). Иными словами, ДЛП у пациентов с МС встречается почти в 2 раза чаще, кроме того именно в этой группе пациентов установлено повышение содержания триглицеридов (ТГ) по сравнению с I группой и ГК ($p < 0,05$).

Анализ тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) у пациентов обеих групп показал, что у большинства пациентов установлен I функциональный класс (ФК) ОСН согласно классификации Killip без статистической разницы между группами ($p = 0,9$). III ФК ОСН преобладал у пациентов II группы, IV — чаще у пациентов I группы (17% vs 3%).

Исходя из основной цели исследования, определена распространенность нулевых генотипов глутатионтрансфераз M_1 и T_1 в обеих клинических группах и ГК (таблица 2). Установлено, что распределение генотипов $GSTM1 0/0$ и $GSTT1 0/0$ в группе контроля хорошо согласуется с литературными данными [3].

В ГК нулевой генотип $GSTM1$ встречается у почти половины обследованных, и составляет 47%. В I и II группах частота гомозигот по нулевому

аллелю $GSTM1$ достоверных различий с ГК и между собой не имеет.

Нулевой вариант $GSTT1$ в ГК составляет 19%. Наибольшее число гомозиготной делеционной мутации (28%) установлено в I группе ИМ, достоверно превышая показатели ГК ($\chi^2 = 14,9$, $p = 0,038$). У пациентов II группы частота $GSTT1 0/0$ генотипа от ГК не отличается.

Сравнение частоты нулевых генотипов в обеих группах между собой показало отсутствие различий как по гену $GSTM1$, так и по гену $GSTT1$. Сочетание нулевых генотипов $GSTM1$ и $GSTT1$ одновременно установлено у 5% лиц ГК, у 12% пациентов I группы и у 13% II группы без статистически достоверной разницы между ними.

Основываясь на результатах предыдущих исследований [2] и роли глутатионтрансфераз в детоксикации ксенобиотиков табачного дыма, проанализирована частота нулевых вариантов генотипов $GSTM1$ и $GSTT1$ в обеих группах пациентов в зависимости от статуса курения (таблица 3).

Как следует из представленных данных, статистической разницы по количеству нулевых генотипов $GSTM1$ и $GSTT1$ в общей группе больных по сравнению с ГК не установлено.

Обращает внимание факт статистически значимого изменения частоты распространения нулевых

Таблица 2

Распределение генотипов *GSTM1* и *GSTT1* (в %) у здоровых и у больных ИМ в зависимости от наличия МС

Ген	ГК		Пациенты с ИМ			
			I группа (без МС)		II группа (с МС)	
	Нормальный генотип	Нулевой генотип	Нормальный генотип	Нулевой генотип	Нормальный генотип	Нулевой генотип
<i>GSTM1</i>	52	47	64	36	55	45
<i>GSTT1</i>	81	19	72	28*	79	21

Примечание: 1) Норм: 0/+ или +/- для *GSTM1* и *GSTT1*; Мутация: 0/0 — для *GSTM1* и *GSTT1*; 2) * — различия достоверны при $p < 0,05$ по критерию χ^2 по отношению к ГК.

Таблица 3

Распределение генотипов *GSTM1* и *GSTT1* (%) у здоровых и пациентов инфарктом миокарда в зависимости от статуса курения

Вариант генотипа	ГК (n=30)	Пациенты с ИМ					
		Общая группа		I группа		II группа	
		Курильщики (n=28)	Некурящие (n=58)	Курильщики (n=17)	Некурящие (n=24)	Курильщики (n=11)	Некурящие (n=34)
Нормальный <i>GSTM1</i>	53	58	59	54	76	62	50
Нулевой <i>GSTM1</i>	47	42	41	46	29*	38*	50
Нормальный <i>GSTT1</i>	81	74	78	82	71	62	86
Нулевой <i>GSTT1</i>	19	26	22	18	36*	38*	14

Примечание: 1) Норм: 0/+ или +/- для *GSTM1* и *GSTT1*; Мутация: 0/0 — для *GSTM1* и *GSTT1*; 2) * — различия достоверны при $p < 0,05$ по критерию χ^2 по отношению к ГК.

генотипов *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов I группы, не имеющих табачной зависимости, по сравнению с ГК. Во II группе изменение числа нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* напротив установлено среди курящих лиц. В обоих случаях частота *GSTM1* 0/0 генотипа достоверно ниже, а *GSTT1* 0/0 генотипа достоверно выше, чем в ГК.

Исходя из цели исследования, был изучен вклад статистически значимых делеционных генотипов глутатионтрансфераз в относительный риск развития ИМ.

Согласно полученным результатам, присутствие нулевого генотипа *GSTT1* увеличивает риск развития ИМ у пациентов без признаков МС в 1,56 раза независимо от наличия табачной зависимости [OR=1,56; 95% ДИ:0,78–3,09]. В то же время у пациентов с признаками МС вклад делеционных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в риск развития ИМ зависит от статуса курения. У курящих пациентов присутствие нулевого генотипа *GSTM1* уменьшает риск возникновения ИМ [OR=0,33; 95% ДИ:0,16–0,7], а *GSTT1* 0/0 более чем в 2 раза увеличивает относительный риск развития ИМ [OR=2,4; 95% ДИ:0,66–8,73].

Обсуждение

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, частота нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в ГК соответствует данным ранее проведенных исследований в российской популяции.

Среди жителей различных регионов России нулевой генотип *GSTM1* встречается в 42–46% случаев [3]. Полиморфизм *GSTM1* у здоровых жителей Приморского края ранее установлен в 46,7% случаев [2]. У пациентов, как без признаков МС, так и при его наличии частота распространения *GSTM1* 0/0 практически не отличается от ГК. Соответственно, присутствие нулевых генотипов *GSTM1* и сопряженная с этим потеря функциональной активности фермента не имеет весомого вклада в развитие ИМ. В литературе по этому поводу имеются противоречивые сведения. В мета-анализе не обнаружили достоверной связи между частотой нулевого генотипа *GSTM1* и развитием ИБС в общей популяции датчан [4]. В более позднем исследовании был выявлен делеционный полиморфизм и связанное с ним снижение ферментативной активности *GSTM1* фактически у 75% пациентов с ИМ. Присутствие делеционного полиморфизма *GSTM1* сочеталось со значимым повышением уровня маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена и молекул адгезии [1]. В исследовании [5] наличие *GSTM1* 0/0 генотипа в целом увеличивало риск возникновения ИБС [OR=1,26]. Очевидно, для решения вопроса о роли делеционного полиморфизма гена *GSTM1* в риске возникновения ИМ и ИБС необходимо проведение исследований на более широких популяционных выборках.

Распространенность нулевого генотипа *GSTT1* у здоровых россиян составляет 16–25% [2]. Установ-

ленное в настоящем исследовании достоверное увеличение частоты 0/0 варианта *GSTT1* определено только у пациентов I группы, в то время как у пациентов с признаками МС достоверное изменение частоты *GSTT1*0/0 отсутствует. Накопленные к настоящему времени сведения не создают ясной картины о связи нулевого генотипа *GSTT 1* с риском развития ИМ. В мета-анализе нулевой генотип *GSTT 1* оказывал статистически незначимое влияние на риск развития ИБС у лиц европеоидной расы. Авторами отмечено, что полученный результат может иметь определенную погрешность вследствие большого этнического разнообразия исследованных популяций [5]. В мета-анализе 24 исследований, учитывающем неоднородность популяции, *GSTT 1*0/0 генотип был связан с повышением риска развития ИБС в общей популяции, в частности, среди европейцев. В других популяциях значимой ассоциации не получено [6].

При сочетании нулевых генотипов установлен статистически более значимый риск развития ИМ [OR=2,24] [5]. Нулевой генотип *GSTM1* способствовал более чем трехкратному достоверному повышению риска развития ИБС [OR=3,77]. При сочетании *GSTM1* и *GSTT1* нулевых полиморфизмов риск в данном исследовании возрастал пятикратно [OR=5,13] [1].

Наиболее вероятным патогенетическим механизмом, объясняющим вклад нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* в риск развития ИМ, может являться изменение метаболизма липидов, глюкозы, эстрогенов, в связи с отсутствием в указанных обменных процессах полноценных глутатионтрансфераз. В результате увеличения доли нулевых генотипов глутатионтрансфераз и утраты ферментативной активности накапливаются промежуточные метаболиты липидов, гормонов, процессов гликолиза, способные усиливать повреждающее действие известных эндогенных факторов риска ИБС. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время указанные возможные механизмы ускорения развития атеросклероза при наличии нулевых вариантов *GSTM1* и *GSTT1* не имеют прямых доказательств и требуют дальнейшего изучения.

Представленные в литературе противоречивые результаты объяснимы разнообразием включаемых в исследования популяций: изолированных европейских (датчане или чехи), южно-азиатских, индийских, американских за исключением афро-американцев и т.д. Принимая во внимание культурно-исторические, национальные различия, особенности питания, образа жизни, среды обитания, влияние полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков на развитие ИБС не может быть одинаково значимым, и требует уточнения по этническому признаку.

Особый интерес представляют данные, касающиеся изучения полиморфных вариантов генов

у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от статуса курения. Высказано предположение, что у курящих пациентов независимо от наличия или отсутствия признаков МС частота нулевых вариантов генов *GSTT 1* и *GSTM1* будет выше. Неожиданно в I группе у некурящих пациентов с ИМ зарегистрирована большая распространенность нулевого генотипа *GSTT 1*, в то время, как во II группе (с признаками МС) именно у курящих лиц частота нулевого генотипа *GSTT 1* оказалась достоверно выше, а генотипа *GSTM1*0/0 — достоверно ниже. Расчет относительного риска показал, что присутствие *GSTT 1*0/0 у пациентов без признаков МС увеличивает OR развития ИМ независимо от статуса курения. В то же время, у пациентов с МС при наличии *GSTT 1*0/0 OR развития ИМ увеличивается только у курящих пациентов. Присутствие генотипа *GSTM1*0/0 в этой же группе, напротив, снижает риск ИМ.

В литературе представлены результаты, которые касаются присутствия нулевых вариантов *GSTT1* и *GSTM1* у курильщиков с ИБС. Курильщики с ангиографически документированной ИБС чаще являются носителями *GSTT1* 0/0, чем курильщики без ИБС. В том же исследовании установлен высокий риск [OR = 3,9] развития ИБС у курильщиков при наличии сочетания нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* [7]. В популяционном исследовании жителей Китая наличие *GSTT 1*0/0 генотипа повышало риск развития ИБС как у курящих [OR=3,29], так и некурящих лиц [OR =2,21] [8]. В представленном исследовании у пациентов без признаков МС присутствие *GSTT1*0/0 генотипа не имеет тесной связи с курением и увеличивает риск развития ИМ независимо от статуса курения. Полученные различия могут быть связаны с демографическими особенностями выборок: возрастом, полом пациентов, степенью коронарного атеросклероза и т.д.

Согласно полученным результатам в I группе пациентов не установлен значимый вклад генотипа *GSTM1*0/0 в риск развития ИМ↑ST. В упомянутом выше мета-анализе в группе курящих пациентов выявлено достоверное влияние комбинации “неблагоприятных” генотипов *GSTM1* и *GSTT1* на риск развития ИБС в целом [5]. Курильщики с нулевым *GSTM1* генотипом по сравнению с некурящими лицами с аналогичной мутацией, имели большую вероятность развития ИБС [OR=3,54] [1]. Изучение взаимосвязи между курением, частотой распространения генотипов *GSTM1*0/0 и *GSTT1*0/0 и риском возникновения ИМ требует проведения дальнейших исследований с большим присутствием в выборке пациентов с ИМ↑ST.

В отличие от I группы у пациентов с ИМ↑ST и признаками МС при наличии статуса курения установлена большая частота *GSTT 1*0/0 генотипа.

Присутствие указанного полиморфизма увеличивает OR развития ИМ у курящих более чем в 2 раза, в то время как присутствие нулевого генотипа *GSTM1* уменьшает риск развития ИМ в этой же группе пациентов. Данные в литературе, касающиеся роли полиморфных вариантов генов *GSTT 1* и *GSTM1* при ИБС и МС отсутствовали. Возможно, полученные результаты указывают на напряженность ферментативных систем детоксикации в связи с необходимостью контроля над процессами эндогенного метаболизма липидного, углеводного и иных видов обмена. Соответственно, присутствие гомозиготной делеции *GSTT 1* у курящих лиц имеет дополнительное значение для сохранения атерогенного потенциала плазмы крови, и может увеличивать риск возникновения острого коронарного события. Полученные результаты некоторого снижения частоты *GSTM10/0* у курящих лиц с ИМ

и признаками МС могут быть объяснены высокой распространенностью мутации у здоровых и требуют уточнения на большей по численности выборке обследованных.

Заключение

Таким образом, согласно проведенному исследованию в изученной выборке у лиц ГК частота распространения нулевых генотипов *GSTM1* и *GSTT1* составляет 47% и 19%, соответственно. Достоверное увеличение частоты *GSTT10/0* установлено у пациентов с ИМ без признаков МС. Его присутствие увеличивает риск развития ИМ у пациентов, как без признаков МС, так и при его наличии. Однако в I группе наличие нулевого генотипа *GSTT1* приводит к увеличению риска развития ИМ независимо от статуса курения, в то время как у пациентов с признаками МС — только у курящих лиц.

Литература

1. Martin NJ, Collier AC, Bowen LD, et al. Polymorphisms in the NQO1, GSTT and GSTM genes are associated with coronary heart disease and biomarkers of oxidative stress. *Mutat Res* 2009; 674: 93–100.
2. Nevzorova VA, Tiliak TV, Panchenko EA, et al. Polymorphism of glutathione transferase genes in case of chronic obstructive lung disease associated with ischemic heart disease. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2010; 1: 13–5. Russian (Невзорова В. А., Тилик Т. В., Панченко Е. А. и др. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2010; 1: 13–5).
3. Hrunin AV, Hohrin DV, Limborskaja SA. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases genes in populations of European part of Russia. *Genetika* 2008; 44 (10): 1429–34. Russian (Хрунин А. В., Хохрин Д. В., Лимборская С. А. Полиморфизм генов глутатион-S — трансфераз в популяциях русского населения европейской части России. *Генетика* 2008; 44 (10): 1429–34).
4. Norskov MS, Frikke-Schmidt R, Loft S, et al. Copy number variation in glutathione S-transferases M1 and T1 and ischemic vascular disease: four studies and meta-analysis. *Circ Cardio Genetics* 2011; 4: 418–28.
5. Wang J, Zou L, Huang S, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes GSTM1, GSTT1 and risk of coronary heart disease. *Mutagenesis* 2010; 25 (4): 365–9.
6. Du Y, Wang H, Fu X, et al. GSTT1 null genotype contributes to coronary heart disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Reports* 2012; 39 (9): 8571–9.
7. Manfredi S, Federici C, Picano, et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and susceptibility to smoking-related coronary artery disease: a case-only study. *Mutat Res* 2007; 621: 106–12.
8. Wang LS, Tang JJ, Tang NP, et al. Association of GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with coronary artery disease in relation to tobacco smoking. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1720–5.