

## NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 4, Number 316 (2016), 79 – 85

**THE ROLE OF EXTRACELLULAR SUPEROXIDE DISMUTASE  
*SOD3 Ala58Thr* POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT  
OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN KAZAKHSTAN POPULATION****L. A. Skvortsova<sup>1</sup>, D. T. Bayzhigitova<sup>1</sup>, E. M. Khussainova<sup>1</sup>,  
L. B. Dzhanugurova<sup>1</sup>, B. O. Bekmanov<sup>1</sup>, A. T. Mansharipova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>«Institute of General Genetics and Cytology» CS MES RK, Almaty, Kazakhstan,<sup>2</sup>Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: E-mail: lilia\_555@rambler.ru

**Keywords:** oxidative stress, antioxidants, ischemic heart disease, risk factors.

**Abstract.** The aim of this study was to identify the association of the gene *superoxide dismutase 3 (SOD3)* polymorphic variant 172 G > A (*Ala58Thr*) with the risk of *ischemic heart disease (IHD)* in the population of residents of Almaty and Almaty region. The study was conducted in patients with clinical manifestations of IHD (360 pers.) and apparently healthy people (341 pers.). PCR-RFLP analysis was used to study polymorphism 172 G > A (*Ala58Thr*) in the coding region of the extracellular *SOD3* gene, involved in the inactivation of superoxide anion, the reaction to maintain the redox potential of the extracellular matrix. It is shown that the presence of a 172A allele in the genotype have a tendency to increase the relative risk of IHD development, for a total group of Kazakh and Russian (172A OR = 1,48; p = 0,023); while for Asians marked the opposite effect (172G, OR = 3,11; p = 0,1).

УДК 577.29: 616.1

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ  
СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ *SOD3 Ala58Thr*  
В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ****Л. А. Скворцова<sup>1</sup>, Д. Т. Байжигитова<sup>1</sup>, Э. М. Хусаинова<sup>1</sup>,  
Л. Б. Джансугурова<sup>1</sup>, Б. О. Бекманов<sup>1</sup>, А. Т. Маншарипова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>«Институт общей генетики и цитологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,<sup>2</sup>Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан**Ключевые слова:** окислительный стресс, антиоксиданты, ишемическая болезнь сердца, факторы риска.

**Аннотация.** Целью данного исследования явилось выявление ассоциации полиморфного варианта 172G > A (*Ala58Thr*) гена супероксиддисмутазы 3 (*SOD3*) с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции жителей Алматы и Алматинской области. Исследование проведено у пациентов с клиническими проявлениями ИБС (360 чел.) и условно здоровых людей (341 чел.). Методом ПЦР-ПДРФ анализа изучен полиморфизм 172G > A (*Ala58Thr*) гена внеклеточной *SOD3*, вовлеченной в реакцию инактивации супероксид аниона для поддержания редокс-потенциала внеклеточного матрикса. Показана тенденция наличия аллеля 172A в генотипе, к увеличению относительного риска ИБС, для общей группы казахов и русских (172A, OR = 1,48; p = 0,023), тогда как для азиатов отмечен обратный эффект (172G, OR = 3,11; p = 0,1).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смертности населения во всем мире и наиболее распространенной причиной госпитализации. В настоящее время считается, что ИБС представляет собой мультифакторное заболевание с различными патологическими состояниями. В отличие от генетических заболеваний, обусловленных дефектами в одиночных генах, патологические состояния ИБС формируются на фоне сложных взаимодействий как внешне средовых, так и предрасполагающих генетических факторов [1]. Основываясь на современных представлениях развития ИБС, выделяют группы кандидатных генов, белковые продукты которых могут быть потенциально вовлечены в патогенез ИБС. Многочисленные экспериментальные данные показывают немаловажную роль редокс потенциала клеток в условиях повышенной продукции свободных радикалов, активных форм кислорода (АФК) (окислительный стресс) при развитии патологических состояний ИБС. Окислительный стресс развивается на фоне дисбаланса генерации свободных радикалов, в особенности аниона супероксида ( $O_2^-$ ), и активностью антиоксидантной системы [2]. При развитии ИБС это ведет к формированию гидроперекисей липидов, дисфункции эндотелия сосудов, формированию атеросклеротических бляшек и увеличению агрегации тромбоцитов. Так, например, супероксид анион может непосредственно взаимодействовать с эндотелиальным оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) и дальнейшим разобщением функционирования фермента эндотелиальной синтазы азота (NOS), уменьшая, таким образом, биодоступность NO в стенках артерий [3].

Первичную антиоксидантную защиту в сосудистой стенке осуществляет изоформа внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3* или *EC-SOD*). Благодаря своему месту локализации и сродству к гепарансульфатному компоненту внеклеточного матрикса (ВКМ), *SOD3* является, таким образом, первичным регулятором окислительной инактивации и биодоступности эндотелиального NO. Показана важная роль этого фермента при различных патологиях сердечно сосудистой системы (гипертензия, реперфузия миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз) в условиях окислительного стресса [4, 5].

Ген, кодирующий *SOD3*, расположен на коротком плече 4 хромосомы [6] и содержит три экзона и два интрона. Основная кодирующая часть гена расположена в пределах третьего экзона. Для гена было идентифицировано несколько однонуклеотидных замен (SNP) в экзонных областях, ведущих к замене аминокислотных остатков в белке *SOD3*. Так, например, наиболее часто встречаемая транзиция пуриновых оснований G на A в позиции 172 п.н. [7], ведущая к замещению аминокислоты аланина (*Ala*) на треонин (*Thr*) – *Ala58Thr* [8]. Функциональная роль данного полиморфизма в настоящее время остается не до конца изученной, ассоциативные исследования с развитием сердечно сосудистых патологий противоречивы и требуют дальнейшего исследования на различных популяциях.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *Ala58Thr* (172G>A, rs2536512) гена *SOD3* с развитием ИБС в казахстанской популяции.

### Материалы и методы исследования

Для изучения роли генетических факторов риска в развитии ИБС были обследованы пациенты кардиологического отделения ГККП «Городская клиническая больница №1» (Алматы, Казахстан) и НУО «Казахстано-Российского медицинского университета». На основании электрофизиологических данных и клинического диагноза ИБС, проводимых опытными специалистами обоих учреждений, у обследуемых людей проводился забор периферической крови с использованием системы для забора крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Сбор биоматериалов проведен на основе добровольных информированных согласий на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом (Локальная этическая комиссия НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета» г. Алматы (протокол заседания №36 от 5 января 2016г.)). Всего было собрано биообразцов периферической крови от 360 пациентов с подробным анкетированием. Контрольная группа условно здоровых людей (без сердечно-сосудистой патологии, онкологии, аутоиммунной патологии, каких-либо наследственных заболеваний и заболеваний хронического характера) составила 341 биообразец периферической крови с соответствующим подбором к группе больных ИБС людей с учетом национальности, пола, возраста и образа жизни.

**Выделение геномной ДНК и генотипирование.** Геномную ДНК выделяли из предварительно размороженных биообразцов крови ( $-20^{\circ}\text{C}$ ), с использованием готового коммерческого набора реактивов «*Genomic DNA Purification Kit*» (*Thermo Scientific*, США). Оценка качественных и количественных показателей выделенных образцов ДНК проводилась путем измерения их водных растворов на спектрофотометре *Biophotometer plus* (*Eppendorf*, Германия).

Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма *Ala58Thr* гена *SOD3* проводили методом ПЦР-ПДРФ. Амплификацию проводили в 20 мкл общего объема смеси, содержащей 50 нг геномной ДНК, 10 мкл 2x *PCR Master Mix* (0.05 U/ $\mu\text{L}$  *Taq DNA* полимеразы, реакционный буфер, 4 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0.4 mM каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США) и 5pM каждого праймера (*SOD3* – 58F 5'-GGG GTT GGT TCT GCG ATA ATG-3' и *SOD3* – 58R 5'-GCG AAG AAG GCG TCG AG-3'). Для ПЦР были подобраны следующие оптимальные условия: начальная денатурация 3 мин при  $95^{\circ}\text{C}$ , за которой следовали 35 циклов амплификации в режиме  $95^{\circ}\text{C}$  – 30 с,  $60^{\circ}\text{C}$  – 30 с,  $72^{\circ}\text{C}$  – 1 мин и заключительный цикл  $72^{\circ}\text{C}$  – 7 мин. На втором этапе, для рестрикции ПЦР продукта размером 400 п.н. (пар нуклеотидов), использовали эндонуклеазу *Bsh1236I* (*Thermo Scientific*, США), распознающую только дикий *Ala* аллель. 5 мкл каждого ампликона брали в реакцию гидролиза с 0,5 мкл *Bsh1236I* и 10x буфером *R* при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 12 часов. Анализ фрагментов рестрикции проводили в 2% агарозном геле с последующей визуализацией в проходящем УФ-свете. Аллельные варианты гена были определены по генотип-специфичным фрагментам рестрикции: генотип GG – 280 и 120 п.н., генотип AA – 400 п.н. и генотип GA – 400, 280 и 120 п.н.

**Статистический анализ.** Статистический анализ ассоциаций выполнен с применением программного обеспечения *Software GraphPad Instat (V. 2.04. Ralf Stahlman, Purdue University)* и калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль». Уровень значимости (*P*) определяли с использованием  $\chi^2$  и *t*-критерия Стьюдента. В качестве лимитирующего уровня значимости был использован стандартный уровень  $p = 0,05$  (5% ошибки). Оценка коэффициента относительного риска рассчитывалась по методу «OR» (отношение шансов) в сочетании с оценкой 95% доверительного интервала (95% CI) и «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) теста для степеней свободы = 1.

### Результаты исследований

Анализ анкетных данных больных ИБС (360 чел.) и условно здоровых людей (341 чел.), показал, что значимых различий по возрасту, полу, этнической принадлежности и курению, между контрольной и опытной группами выявлено не было (таблица 1). Таким образом, исследованные когорты больных ИБС и условно здоровых людей можно считать соответствующими для проведения молекулярно-эпидемиологического исследования по методу «случай-контроль» для выявления роли полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* в развитии ИБС.

Таблица 1 – Характеристика контрольной и опытной групп для анализа ассоциации полиморфизма гена *SOD3* с развитием ИБС

| Когорты (человек) | Дата рождения (средний возраст) | Пол, человек, % |                | Национальность, человек, % |               |               |                  | Курение, человек, % |                |
|-------------------|---------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------------|----------------|
|                   |                                 | муж.            | жен.           | казахи                     | другие азиаты | русские       | другие европейцы | курящие             | не курящие     |
| Случай* (360)     | 1923 – 1970<br>(60 ± 12,04)     | 91<br>(25,27)   | 269<br>(74,72) | 230<br>(63,88)             | 28<br>(8,21)  | 97<br>(26,94) | 5<br>(1,38)      | 41<br>(11,39)       | 319<br>(88,61) |
| Контроль** (341)  | 1921 – 1970<br>(52 ± 13,23)     | 109<br>(31,96)  | 232<br>(68,03) | 237<br>(69,5)              | 33<br>(9,68)  | 68<br>(19,94) | 3<br>(0,88)      | 57<br>(16,71)       | 284<br>(83,28) |
| $t_{st}$          | 0,51                            | 1,628           | 1,042          | 0,908                      | 0,840         | 0,824         | 0,384            | 1,796               | 0,758          |
| <i>p</i> value    | 0,699                           | 0,350           | 0,486          | 0,530                      | 0,555         | 0,561         | 0,766            | 0,323               | 0,587          |

\*Случай – больные ИБС; \*\* контроль – условно здоровые люди.

Проведенное генотипирование полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* показало, что распределение частот генотипов изучаемого полиморфизма соответствует равновесию Харди-Вайнберга, как среди контролей ( $\chi^2 = 0,241$ ,  $p = 0,886$ ), так и в опытной группе ( $\chi^2 = 0,499$ ,  $p = 0,892$ ). Когорты больных и здоровых людей имеют некоторые различия по частоте встречаемости генотипов в отношении изученного полиморфизма, но они не имеют статистической значимости (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов по *SOD3 Ala58Thr* (172 G/A) полиморфизму в анализируемых группах

| Генотип               | Группы, человек, F |               | $t_{st}$ | $p$   |
|-----------------------|--------------------|---------------|----------|-------|
|                       | Больные ИБС        | Здоровые люди |          |       |
| GG ( <i>Ala/Ala</i> ) | 86 (23,9)          | 101 (29,62)   | 1,447    | 0,385 |
| GA ( <i>Ala/Thr</i> ) | 173 (48,05)        | 165 (48,39)   | 0,006    | 0,996 |
| AA ( <i>Thr/Thr</i> ) | 101 (28,05)        | 75 (22)       | 1,561    | 0,363 |

Опытная и контрольная группа проявляют наиболее очевидные различия по числу гомозигот, как в отношении генотипа *Ala58Ala*, так и *Thr58Thr*. Распределение генотипов для гена *SOD3 Ala58Thr* представлено на рисунке 1.

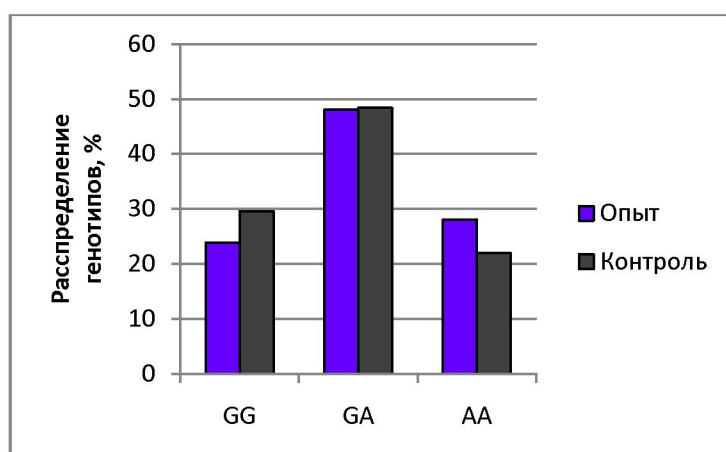


Рисунок 1 – Распределение частот генотипов по *SOD3 Ala58Thr* полиморфизму в когортах здоровых и больных людей (контроль  $\chi^2 = 0,241$ ,  $p = 0,886$ ; опыт  $\chi^2 = 0,499$ ,  $p = 0,892$ )

Для проверки гипотезы роли однонуклеотидной замены в гене с риском развития ИБС был выполнен ассоциативный анализ данных с использованием мультипликативной, общей, доминантной и рецессивной модели. Принимая во внимание этническую гетерогенность изучаемых групп, статистический анализ ассоциации полиморфизма с развитием ИБС был подсчитан отдельно как для общей группы, так и для групп по основным национальностям.

В таблице 3 представлены показатели относительного риска влияния полиморфизма *SOD3 Ala58Thr* на развитие ИБС в целом по общей группе, так и по основным этническим группам, рассчитанные по общей модели наследования (тест  $\chi^2$ ,  $df = 2$ ).

Согласно мультипликативной модели наследования для общей выборки относительный риск выражен для отдельных аллелей гена *SOD3*: для аллеля 172G (*58Ala*) - OR = 0,79 (CI95% = 0,64 – 0,97,  $\chi^2 = 4,871$ ,  $p = 0,02$ ); для аллеля 172A (*58Thr*) – OR = 1,27 (CI95% = 1,03 – 1,56,  $\chi^2 = 4,871$ ,  $p = 0,02$ ).

Анализ ассоциации отдельных генотипов по общей модели наследования определил повышенный относительный риск влияния гомозигот *SOD3 172A/A* (OR = 1,34; 95%CI = 0,95 – 1,88;  $\chi^2 = 4,447$ ;  $p = 0,108$ ) на развитие ИБС в общей популяции. Однако полученные данные не являются достоверно значимыми ( $P > 0,05$ ) и доминантная/рецессивная модели наследования не увеличивают риск.

Соответствующий анализ с учетом этнической принадлежности выявил ассоциации генотипа *SOD3 172G/A* с предрасположенностью к ИБС. Так, у казахов достоверно повышенный риск наблюдается согласно рецессивной модели наследования 172G/A+A/A (OR = 1,49; 95%CI = 1,00–2,21;  $\chi^2 = 3,912$ ;  $p = 0,048$ ), а присутствие аллеля 172G в гомозиготном состоянии 172G/G проявляет протективный эффект (OR=0,67; 95%CI = 0,45 – 1,00;  $\chi^2 = 3,912$ ;  $p = 0,048$ ). Риск для генотипа 172A/A также недостоверно определяется у русской этнической группы (OR = 1,71; 95%CI = 0,91–3,22;  $\chi^2 = 2,818$ ;  $p = 0,244$ ). В противоположность, у азиатов риск влияния значительно повышен для

Таблица 3 – Ассоциации полиморфизма гена *SOD3* с риском развития ИБС методом «случай/контроль»

| Полиморфизм гена     | Генотип | Опыт/ контроль, чел. | OR (95% CI)         | $\chi^2$ | Значение <i>P</i> | Группы     |
|----------------------|---------|----------------------|---------------------|----------|-------------------|------------|
| <i>SOD3 Ala58Thr</i> | GG      | 86/101               | 0,75 (0,53 – 1,04)  | 4,722    | 0,09              | Все группы |
|                      |         | 62/84                | 0,67 (0,45 – 1,00)  | 4,010    | 0,13              | Казахи     |
|                      |         | 14/12                | 0,78 (0,34 – 1,81)  | 2,818    | 0,24              | Русские    |
|                      |         | 10/5                 | 3,11 (0,91 – 10,60) | 3,674    | 0,15              | Азиаты     |
|                      | GA      | 173/165              | 0,99 (0,73 – 1,33)  | 4,722    | 0,09              | Все группы |
|                      |         | 117/109              | 1,22 (0,85 – 1,75)  | 4,010    | 0,13              | Казахи     |
|                      |         | 42/36                | 0,68 (0,37 – 1,25)  | 2,818    | 0,24              | Русские    |
|                      |         | 14/20                | 0,65 (0,23 – 1,80)  | 3,674    | 0,15              | Азиаты     |
|                      | AA      | 101/75               | 1,38 (0,98 – 1,95)  | 4,722    | 0,09              | Все группы |
|                      |         | 51/44                | 1,25 (0,80 – 1,96)  | 4,010    | 0,13              | Казахи     |
|                      |         | 46/23                | 1,71 (0,91 – 3,22)  | 2,818    | 0,24              | Русские    |
|                      |         | 4/8                  | 0,52 (0,14 – 1,96)  | 3,674    | 0,15              | Азиаты     |

172G/G генотипа (OR = 3,11; 95%CI = 0,91 – 10,60;  $\chi^2 = 3,674$ ;  $p = 0,1$ ), отчетливо подтверждающиеся по рецессивной модели наследования (OR = 3,11; 95%CI = 0,91 – 10,60;  $\chi^2 = 3,454$ ;  $p = 0,06$ ). Тогда как для G/A+A/A генотипов – протективный эффект (OR = 0,32; 95%CI = 0,09–1,10;  $\chi^2 = 3,454$ ;  $p = 0,06$ ).

Анализ с учетом половой принадлежности показал, что по сравнению с мужчинами у женщин влияние полиморфизма 172G/A более выражено и риск достоверно определяется по доминантной модели наследования для генотипа 172A/A (OR = 1,59; 95%CI = 1,04–2,43;  $\chi^2 = 4,468$ ;  $p = 0,031$ ). Для сочетания генотипов G/G+G/A – протективный эффект (OR = 0,63; 95%CI=0,41–0,96;  $\chi^2 = 4,468$ ;  $p = 0,031$ ). У мужчин влияние отдельных генотипов не выражено и ни одна модель не показала достоверной ассоциации.

### Обсуждение результатов

Литературные данные о связи *SOD3 Ala58Thr* полиморфизма с развитием каких-либо заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых, немногочисленны. Показано, что дефект в гене является причиной предрасположенности к раку молочной железы [9], хронической обструктивной болезни легких у взрослых и детей [10], преэклампсии [11], инсулинорезистентности и диабета 2 типа [12], артериальной гипертензии [13–15]. Однако функциональная значимость данного полиморфизма до сих пор не выяснена до конца. Полагают, что однонуклеотидная замена 172G > A, ведущая к замене аминокислот *Ala58Thr* и локализованная в N-терминальной части белка, влияет на тетрамеризацию его гомосубъединиц в нативный гликопротеин и его активность. Так, недавно было показано, что носители гомозиготного генотипа *Ala/Ala* имеют пониженный уровень активности *SOD3* в сравнении с носительством аллеля *Thr* [16]. Однако подобной ассоциации не наблюдается в японской популяции согласно исследованию *Iida et al.* [17]. Возможно, это связано с этническими особенностями популяционных выборок, но также следует принимать во внимание, что активность фермента может варьироваться и в зависимости от сочетания в тетрамере активной (*aSOD3*) и неактивной (*iSOD3*) субъединиц, как показали исследования *Petersen* с соавт. [18] и соответственно влиять на характер ассоциативных данных. Имеющиеся исследования на конкретных этнических группах все же показывают, что в подавляющем большинстве именно аллель *58Thr* ассоциирован с риском развития патологии, например, артериальной гипертензии [19].

Согласно нашему исследованию «случай-контроль» полиморфизм 172G/A (*Ala58Thr*) ведет себя по разному в зависимости от этнической принадлежности групп, что может быть связано как с этнографическими и эволюционными особенностями, так и с образом жизни. Так, для генотипа 172A/A (*Thr58Thr*) относительный риск по общей популяции (включая все национальности)

несколько повышен, однако данные по моделям наследования не являются достоверно значимыми (OR = 1,38; 95%CI = 0,98–1,95;  $\chi^2 = 4,722$ ; p = 0,09). Более детальный анализ с учетом основных этнических групп, показал тенденцию генотипа 172A/A (*Thr58Thr*) к увеличению риска ИБС у казахов и достоверно значимые ассоциации получены при рецессивной модели наследования OR = 1,54; 95%CI = 1,04–2,29;  $\chi^2 = 4,694$ ; p = 0,03. В русской этнической группе также генотип 172A/A (*Thr58Thr*) проявляет повышенные рисковые свойства к ИБС (A/A, OR = 1,71, в особенности A/A против G/G+G/A (доминантная модель)), но не достоверно, возможно в связи с числовой ограниченностью выборки, что требует дальнейшего анализа на большем количестве людей данной национальности. Совершенно противоположные результаты анализа получены для смешанной группы азиатов. Так, генотип 172G/G (*Ala58Ala*) имеет повышенный риск к ИБС (OR = 3,11, достоверность повышается при сочетании генотипов G/G против G/A+A/A), тогда как присутствие аллеля 172A (*58Thr*) увеличивает протективные свойства генотипа (OR = 0,52, при G/G против G/A+A/A – OR = 0,32). Однако, поскольку данная этническая группа представлена наименьшим числом людей из всех (контроль n = 33, опыт n = 28), необходимо дальнейшее исследование влияния полиморфизма 172 G/A гена *SOD3* на большей выборке в пределах этой группы для получения объективных данных.

Учитывая полученные данные по азиатской группе, был проведен ассоциативный анализ общей популяции, включающей только две группы: казахи и русские. Мультипликативный анализ показал с высокой достоверностью повышенный риск к ИБС для аллеля 172A (OR = 1,37; 95%CI = 1,10–1,71;  $\chi^2 = 7,919$ , p = 0,005). Согласно общей модели наследования присутствие аллеля 172A снижает протекторные свойства генотипа и для генотипа 172A/A относительный риск составляет OR = 1,48 (p = 0,023), рецессивная модель (GG против GA+AA) увеличивает риск и достоверность анализируемых данных (OR = 1,53; 95%CI = 1,07–2,17;  $\chi^2 = 5,570$ , p = 0,01).

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что однонуклеотидный полиморфизм *Ala58Thr* (172G/A) гена *SOD3* имеет тенденцию ассоциации к ИБС. Кроме того, анализ показал этническую гетерогенность ассоциации и необходимость проведения дополнительных исследований на больших числовых выборках по каждой из этнических групп в отдельности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Dwivedi S., Aggarwal A. Central obesity, hypertension and coronary artery disease: The seed and soil hypothesis // *World J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 40-42.
- [2] Riccioni G. Marine carotenoids and oxidative stress // *Mar. Drugs.* – 2012. – Vol. 10. – P. 116-118.
- [3] Fukai T. et al. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease // *Cardiovascular Research.* – 2002. – Vol. 55. – P. 239-249.
- [4] Fattman C.L., Schaefer L.M., Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 35. – P. 236-256.
- [5] Qin Z., Reszka K.J., Fukai T., Weintraub N.L. Extracellular superoxide dismutase (*ecSOD*) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of *ecSOD* // *Transl. Res.* – 2008. – Vol. 151. – P. 68-78.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD3&keywords=EC-SOD>
- [7] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2536512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2536512)
- [8] Campo S., Sardo A.M., Campo G.M. et al. Extracellular superoxide dismutase (*ECsOD*) gene mutations screening in a sample of Mediterranean population // *Mutat. Res.* – 2005. – Vol. 578. – P. 143-148.
- [9] Hubackova M. et al. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinoneoxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130. – P. 338-348.
- [10] Ganguly K. et al. Superoxide dismutase 3, extracellular (*SOD3*) variants and lung function // *Physiol. Genomics.* – 2009. – Vol. 37. – P. 260-267.
- [11] Rosta K. et al. Association of extracellular superoxide dismutase (*SOD3*) *Ala40Thr* gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction // *European. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2009. – Vol. 142. – P. 134-138.
- [12] Tamai M., Furuta H., Kawashima H. et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 71. – P. 140-145.
- [13] Samoila O.C., Carter A.M., Futers S.T. et al. Polymorphic variants of extracellular superoxide dismutase gene in a Romanian population with atheroma // *Biochem. Genet.* – 2008. – Vol. 46. – P. 634-643.
- [14] Mansego M.L., Solar G.M., Alonso M.P. et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 492-500.
- [15] Naganuma T., Nakayama T., Sato N. et al. A haplotype based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1533-1540.
- [16] Dong X., Li D., Liu H., Zhao Y. *SOD3* and *eNOS* genotypes are associated with *SOD* activity and NOx // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 8(1). – P. 328-334.

- [17] Iida R., Tsubota E., Takeshita H., Yasuda T. Multiplex single base extension method for simultaneous genotyping of non-synonymous SNP in the three human *SOD* genes // *Electrophoresis*. – 2008. – Vol. 29. – P. 4788-4794.
- [18] Petersen S.V., Valnickova Z., Oury T.D. The subunit composition of human extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) regulates enzymatic activity // *BMC. Biochem.* – 2007. – Vol. 8(19).
- [19] Samoila O.C., Carter A.M., Simon T. et al. Polymorphic Variants of Extracellular Superoxide Dismutase Gene in a Romanian Population with Atheroma // *Biochem. Genet.* – 2008. – Vol. 46. – P. 634-643.

## REFERENCES

- [1] Dwivedi S., Aggarwal A. Central obesity, hypertension and coronary artery disease: The seed and soil hypothesis // *World J. Cardiol.* 2011. Vol. 26. P. 40-42.
- [2] Riccioni G. Marine carotenoids and oxidative stress // *Mar. Drugs*. 2012. Vol. 10. P. 116-118.
- [3] Fukai T. et al. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease // *Cardiovascular Research*. 2002. Vol. 55. P. 239-249.
- [4] Fattman C.L., Schaefer L.M., Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. Vol. 35. P. 236-256.
- [5] Qin Z., Reszka K.J., Fukai T., Weintraub N.L. Extracellular superoxide dismutase (*ecSOD*) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of *ecSOD* // *Transl. Res.* 2008. Vol. 151. P. 68-78.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD3&keywords=EC-SOD>
- [7] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2536512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2536512)
- [8] Campo S., Sardo A.M., Campo G.M. et al. Extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) gene mutations screening in a sample of Mediterranean population // *Mutat. Res.* 2005. Vol. 578. P. 143-148.
- [9] Hubackova M. et al. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinoneoxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 130. P. 338-348.
- [10] Ganguly K. et al. Superoxide dismutase 3, extracellular (*SOD3*) variants and lung function // *Physiol. Genomics*. 2009. Vol. 37. P. 260-267.
- [11] Rosta K. et al. Association of extracellular superoxide dismutase (*SOD3*) *Ala40Thr* gene polymorphism with pre-eclampsia complicated by severe fetal growth restriction // *European. J. of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009. Vol. 142. P. 134-138.
- [12] Tamai M., Furuta H., Kawashima H. et al. Extracellular superoxide dismutase gene polymorphism is associated with insulin resistance and the susceptibility to type 2 diabetes // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2006. Vol. 71. P. 140-145.
- [13] Samoila O.C., Carter A.M., Futers S.T. et al. Polymorphic variants of extracellular superoxide dismutase gene in a Romanian population with atheroma // *Biochem. Genet.* 2008. Vol. 46. P. 634-643.
- [14] Mansego M.L., Solar G.M., Alonso M.P. et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. P. 492-500.
- [15] Naganuma T., Nakayama T., Sato N. et al. A haplotype based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension // *Hypertens. Res.* 2008. Vol. 31. P. 1533-1540.
- [16] Dong X., Li D., Liu H., Zhao Y. *SOD3* and *eNOS* genotypes are associated with *SOD* activity and NOx // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8(1). P. 328-334.
- [17] Iida R., Tsubota E., Takeshita H., Yasuda T. Multiplex single base extension method for simultaneous genotyping of non-synonymous SNP in the three human *SOD* genes // *Electrophoresis*. 2008. Vol. 29. P. 4788-4794.
- [18] Petersen S.V., Valnickova Z., Oury T.D. The subunit composition of human extracellular superoxide dismutase (*EC-SOD*) regulates enzymatic activity // *BMC. Biochem.* 2007. Vol. 8(19).
- [19] Samoila O.C., Carter A.M., Simon T. et al. Polymorphic Variants of Extracellular Superoxide Dismutase Gene in a Romanian Population with Atheroma // *Biochem. Genet.* 2008. Vol. 46. P. 634-643.

**ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ ДАМУЫНДА  
КЛЕТКАДАН ТЫС СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА *SOD3* *Ala58Thr* ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ**

**Л. А. Скворцова<sup>1</sup>, Д. Т. Байжигитова<sup>1</sup>, Э. М. Хусаинова<sup>1</sup>,  
Л. Б. Жансүгірова<sup>1</sup>, Б. О. Бекманов<sup>1</sup>, А. Т. Маншарипова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ҚР БҒМ ҒК «Жалпы генетика және цитология институты» Алматы, Қазақстан,

<sup>2</sup>Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

**Түйін сөздер:** тотығу стресс, антиоксиданттар, жүректің ишемиялық ауруы, тәуекел факторлары.

**Аннотация.** Ғылыми-зерттеу жұмысының мақсаты Алматы облысы және Алматы қаласы тұрғындары популяциясында жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) даму қаупіне әсер ететін супероксиддисмутаза 3 (*SOD3*) генінің 172 G > A (*Ala58Thr*) полиморфизмін қарастыру болды. Зерттеуге ЖИА клиникалық анықталған емделушілер (360 адам) және аталған аурумен ауырмайтын дені сау адамдар (341 адам) іріктеліп алынды. РФҰП-ПТР-талдау әдісі арқылы клеткадан тыс матриктің тотығу-тотықсыздану әлеуетін қалыпта ұстайтын және супероксид анионның инактивация реакциясына қатысатын клеткадан тыс *SOD3* генінің 172 G > A (*Ala58Thr*) полиморфты жағдайы зерттелді. Генотипте 172А аллелінің ЖИА салыстырмалы қаупінің өсуі байқалды, яғни қазақ және орыс ұлт өкілдерінің ортақ топтары үшін көрсеткіш (172А, OR = 1,48; p = 0,023) болды. Ал, әдебиеттердегі мәліметтер бойынша азиат топтарында бұл (172G, OR = 3,11; p = 0,1) деп көрсетілген.

Поступила 04.05.2016 г.