

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Дятлова А. М., Доценко Э. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Так как в структуре причин смертности болезни системы кровообращения занимают первую позицию, составляя 54 % по отношению ко всем причинам, в настоящее время продолжается активный поиск генетических предикторов инфаркта миокарда. Широко изучаются популяционные особенности межгенных взаимодействий, играющих значимую роль в формировании генетической предрасположенности к данной патологии.

Особый интерес представляет оценка риска развития инфаркта миокарда у трудоспособных белорусов с учетом носительства патологического варианта полиморфного гена рецептора 1-го типа ангиотензина II.

Ключевые слова: полиморфизм генов, AGTR1, инфаркт миокарда, генетические предикторы, молодые мужчины.

Введение. Уже в 2021 г. в белорусской популяции с 83%-й прогностической точностью доказана 5-летняя вероятность развития эссенциальной артериальной гипертензии при комбинации отягощенного семейного анамнеза ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями, межгенных комбинаций МТ/ЕЕ-генотипов гена ангиотензиногена (М235Т) с АА/СС-генотипами гена рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1 (А1166С), увеличения окружности талии и возраста. Доказана независимая роль полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1 (А1166С) в наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии.

Метаанализ генетических исследований во всем мире (генетические базы данных патогенности ClinVar, консорциум агрегации Exom) выявил, что в сочетании с клиническими и средовыми факторами огромную роль играют аддитивные и эпистатические эффекты межгенного взаимодействия, способствующие развитию ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда. По данным крупнейшего Фрамингемского исследования, у 62 % мужчин инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть являются первым проявлением сердечно-сосудистых заболеваний. Схожие данные получены при изучении всех случаев смерти от инфаркта миокарда в Новосибирске за период 1992–1995 гг. среди населения 25–64 лет, где внезапная смерть зарегистрирована у 77,2 % человека. При аутопсии почти у половины мужчин, умерших от инфаркта миокарда, в анамнезе не было патологии [1]. Пять из десяти новых острых инфарктов миокарда случается у пациентов моложе 45 лет [2]. По результатам 10-летнего наблюдения, проведенного с 1985 по 1995 г. в Москве, частота выявленных случаев ИБС у молодых мужчин возросла в 2,5 раза [3]. Смертность у мужчин трудоспособного возраста от болезней систем кровообращения за десятилетие (1991–2000 гг.) по сравнению с предыдущим (1970–1981 гг.) выросла на 37 %, а по сравнению с позапрошлым (1961–1970 гг.) — на 77,4 %.

Таким образом, очевидно наличие потребности разработки высокоинформативного алгоритма обследования, позволяющего

выявить сердечно-сосудистые заболевания на стадии формирования заболевания, а не после манифестации клинических проявлений. Мировой опыт применения ПЦР и рестриктивного анализа с целью выявления генетических предикторов инфаркта миокарда остается прогрессивным и перспективным направлением научного поиска в целях преморбидной диагностики и первичной профилактики. Повсеместное применение фармакогенетического тестирования и учета данных генетического паспорта позволит многократно увеличить эффективность профилактики и лечения каждой отдельной нозологии. Уже существующие обновляемые ресурсы с результатами фармакогенетических исследований (URL: www.pharmgkb.org), тест-системы для персонализированного подбора дозы (AmpliChip 450 tests) и валидные фармакогенетические маркеры (сайт FDA, США) уже используются в психиатрии, кардиологии, спортивной медицине.

Согласно одной из молекулярно-генетических баз данных HuGENET, раскрывающей значение варибельности генома в генетической и молекулярной эпидемиологии болезней человека, из 2110 генов, представленных в этой базе, выделено 16 генов, для каждого из которых обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологии, составляющими синтропию (патогенетическую общность) сердечно-сосудистого континуума. Отмечено недостаточное количество метаанализов (минимальное количество проведено относительно гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II — AGTR1) [4]. У клиницистов особый интерес вызывает именно данный ген ввиду физиологической роли и доказанной выгоды терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (сартанами).

Ген рецептора 1-го типа ангиотензина II картирован в хромосоме 3q22 и состоит из 5 экзонов, ранжированных по размеру от 59 до 2014 пн. Найдено несколько диаллельных полиморфизмов в кодируемом и 3'-нетранслируемом регионе этого гена. Один из них — замена аденина цитозином в 1166 позиции (А1166С) [5]. Выявление связи полиморфизма (инсерции/делеции А1166С) гена рецептора

1-го типа ангиотензина II (ATGR1) и риска развития острого инфаркта миокарда представляет научный интерес.

В исследовании 2379 британских мужчин была выявлена взаимосвязь между генотипом СС и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (частота 1,65). Итальянская группа исследователей отметила, что в группе коронарных событий (в том числе с летальным исходом) репрезентативность гетерозигот АС была выше ($p = 0,016$) даже вне зависимости от клинических данных. Результаты проведенных западноевропейских исследований (исследование ЕСТИМ во Франции с инфарктом миокарда, SMILE в Нидерландах, включившее потомков лиц с инфарктом миокарда, EARS в 11 странах Европы) указывают на необходимость анализа генетической предрасположенности к развитию инфаркта миокарда в каждой отдельной популяции [6]. В исследовании ЕСТИМ найдена ассоциация С-аллеля с инфарктом миокарда и повышение риска развития данного заболевания у пациентов. Кроме того, в исследовании был выявлен синергизм аллеля С AGTR1 и аллеля D гена АПФ в отношении риска развития инфаркта миокарда. При изучении полиморфизма генов ангиотензин превращающего фермента и рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и состояния регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии у молодых мужчин Северо-Западного региона России отмечено, что одновременное носительство генотипов DD и СС сопровождается достоверно более выраженными изменениями органов-мишеней, чем при других сочетаниях генотипов. Подтверждена ассоциация инфаркта миокарда с генотипом СС в японской и китайской популяциях. Значение тех или иных генетических факторов в разных этнических популяциях может быть различными [7]. Роль генетического влияния следует оценивать в каждой отдельной популяции. Рыжкова О. П. с соавторами в новом руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018 г.) предлагают в случае анализа полиморфизма генов применять термин патогенный, вероятно патогенный, неопределенного значения, вероятно доброкачественный, доброкачественный [9]. В последующем предстоит оценить тип патогенности для AGTR1.

Цель работы — анализ полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензи-

на II (AGT1R) у мужчин трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Материалы и методы. Объект исследования — пациенты терапевтического отделения для пострадавших и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и доноры амбулаторно-поликлинического отделения УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», пациенты, находящиеся в отделении реабилитации постинфарктных больных УЗ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны». Исследуемая популяция — пациенты только мужского пола от 18 до 65 лет, граждане Республики Беларусь. Основную группу исследования составили 72 пациента. Группа сравнения (38 пациентов) представлена донорами — мужчинами трудоспособного возраста. Верификация диагноза ИБС осуществлялась при помощи объективного обследования, анкетирования для уточнения наследственного анамнеза у родственников первой линии родства с болезнями сердечно-сосудистой системы, заполнения опросника Роуза, сбора общеклинических лабораторных анализов, велоэргометрии и стресс-эхокардиографии. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к АТ II изучался на базе отделения молекулярной генетики УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» методом полимеразной цепной реакции с применением набора «АмплиКит» ATGR1 с последующим рестрикционным анализом и в центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Особенности функциональных нагрузок на миокард были оценены с использованием велоэргометрии (по стандартным протоколам и при помощи стохастической пробы), стресс-ЭХО-КГ. Кроме того, для диагностики ИБС, уточнения наличия ишемической девиации сегмента ST, нарушений ритма и проводимости отдельным пациентам дополнительно выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Значимость различий долей в изучаемой структуре проведена с использованием непараметрического критерия χ^2 и с учетом поправки Йетца. Критерии исключения: тяжелая патология печени, почек, наличие сахарного диабета, прием сартанов.

Результаты и их обсуждение. Из 110 пациентов выделено 13 (11,8 %) гомозигот по патологическому аллелю С гена рецептора 1-го типа ангиотензина II, из них, перенесших инфаркт миокарда, 47 пациентов и 4 гомозиготы СС (8,5 %); стабильной стенокардией напряжения 5 пациентов и 2 гомозиготы (40 %); с изолированной артериальной гипертензией из 20 пациентов лишь один имел патологическое гомозиготное носительство, что составило 5 %. Среди доноров 38 пациентов 6 гомозигот СС и 16 % соответственно. Но следует отметить, что у носителя патологического генотипа (СС ATGR1) донора семейный анамнез отягощен: у отца имели место 2 инфаркта (крупноочаговый в том числе) и инсульт в возрасте до 60 лет. Кроме того из 3 патологических гомозигот СС в группе инфаркта миокар-

да все были с крупноочаговым типом инфаркта и у одного из этих пациентов инфаркт был повторным. Гомозиготы с нормальным аллелем — нормотип АА — встречались чаще, чем с патологическим во всех четырех группах: ИМ — 27 из 47 (57 %), ССН — 2 из 5 (40 %), АГ — 11 из 20 (60 %); среди доноров распределение нормального аллеля составило 50 %, так как из 38 исследуемых он встречался у 19. Распространенность гетерозигот АС составила: ИМ 16 из 47 (34 %), ССН — 1 из 5 (20 %), АГ — 7 из 20 (35 %), 13 из 38 (34 %) соответственно в группе доноров. Распределение патологических гомозигот в основной группе и в контрольной группе было примерно одинаковым, т. е. в группе доноров распределение генотипов с патологией и без нее соответствовало общегрупповому.

Таблица 1 — Распределение полиморфных аллелей по нозологическим группам

Группа	СС		АС		АА	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ИМ, <i>n</i> = 47	4	8,5	16	34,5	27	57,0
АГ, <i>n</i> = 20	2	10,0	7	35,0	11	55,0
СК, <i>n</i> = 5	2	40,0	1	20,0	2	40,0
Доноры, <i>n</i> = 38	6	15,7	13	34,2	19	50,0

Примечание — *n* — количество пациентов.

Распределение курильщиков в группе с инфарктом миокарда составило 29 из 47 — 61 %. Из 47 инфарктных пациентов 37 пациентов были гипертониками — 78 %. В 48 % имело место сочетание инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и курения (23 из 47). Ранний дебют инфаркта миокарда отмечен в группе гетерозигот по данному аллелю — носительство АС предрасполагали к развитию инфаркта миокарда с 27 лет. Носители патологической гетерозиготы АС также более склонны к патологии сердечно-сосудистой системы, их семейный анамнез чаще осложнялся инфарктами миокарда и головного мозга у родственников первой линии родства.

Носителями патологического аллеля С в группе перенесших инфаркт миокарда оказались 20 пациентов из 47 — 42 %: 4 гомозиготы СС — 9 %, и 16 гетерозигот АС — 34 %. Курящих носителей патологического аллеля С среди инфарктных обследованных лиц оказалось 15 пациентов, что составило 31 %.

У 9 курильщиков с инфарктом миокарда, наличием патологического С-аллеля, имела место дислипидемия и гиперхолестеринемия, чей уровень общего холестерина превышал

5,5 ммоль/л, а коэффициент атерогенности был выше 2,5. Средний возраст в этой группе составил 47 лет. Самым юным с инфарктом пациентом в данной группе явился 26-летний гетерозиготный носитель отягощенного семейного анамнеза (у отца сосудистая катастрофа развилась до 60 лет) и гиперхолестеринемии (общий холестерин — 6,8 ммоль/л, КА — 4,6). Следует отметить, что данный пациент перенес крупноочаговый тип поражения (с патологическим q-зубцом). Артериальной гипертензии у него не было. Фоном послужила эндотелиальная дисфункция. Здесь имело место полифакторное сочетание модифицируемых и не модифицируемых факторов риска.

Среди нормальных гомозигот АА в группе инфаркта миокарда большее значение имело наличие артериальной гипертензии, избыток массы тела (показатели индекса массы тела варьировали в пределах 27–37,5), курение, а не семейный анамнез или отклонения липидного спектра.

Закключение. Таким образом, результаты исследования полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATGR1)

в данной выборке среди белорусов указывают на относительно высокий его полиморфизм. Большая часть респондентов является нормальными гомозиготами AA. Риск развития

сердечно-сосудистой патологии составляет 50 %, что в сочетании с другими факторами может приводить к повышению вероятности кардиоваскулярной патологии.

Список цитированных источников

1. Гафаров, В. В. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА) / В. В. Гафаров // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 49–51.
2. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms: a role or a hole in occurrence and long-term prognosis of acute myocardial infarction at young age [Electronic resource] / BMC Med. Genetics. — 2007. — Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/8/27>. — Date of access: 12.09.2021.
3. Константинов, В. В. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения Москвы за период с 1985 по 1995 г. / В. В. Константинов // Тер. архив. — 1999. — № 1. — С. 12–14.
4. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В. П. Пузырев [и др.] // Медицинская генетика. — 2009. — № 3. — С. 31–38.
5. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.
6. Пчелина, С. Н. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России / С. Н. Пчелина [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 7. — С. 29–34.
7. Рыжкова, О. П. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MSP) / О. П. Рыжкова [и др.] // Медицинская генетика. — 2019. — № 2. — С. 3–24.

Association of angiotensin ii receptor 1 polymorphous gene variants with the risk of myocardial infarction in young and middle age men

Diatlova A. M., Dotsenco E. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Identification of the relationship between polymorphism of angiotensin II receptor type I gene and the risk of acute myocardial infarction was the aim of our study. The results of the study polymorphism of the ATGR1 among Belarusian men indicate its relatively high polymorphism. Most of the respondents are normal homozygotes. The risk of development of cardiovascular pathology is 50 %. In combination with other factors, it can lead to an increased risks of cardiovascular pathology.

Keywords: gene polymorphism, AGTR1, gene predictors, myocardial infarction, young men.

Поступила 15.06.2022