

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADRB1 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Алиева Т.А.<sup>1</sup>, Камилова У.К.<sup>1</sup>, Бабаев К.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия,

<sup>2</sup>НИИ гематологии,

г. Ташкент, Узбекистан

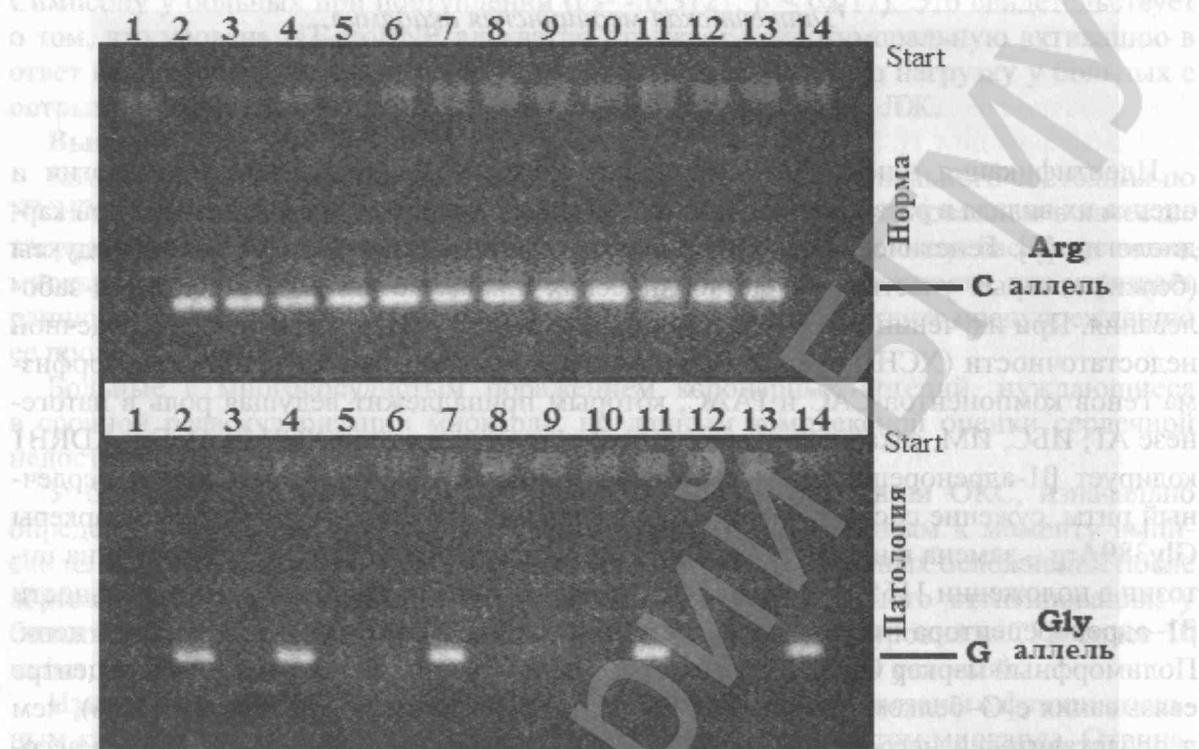
Идентификация генетических факторов риска сердечнососудистой патологии и оценка их вклада в развитие заболевания – одна из основных задач молекулярной кардиологии [5]. Генетические факторы риска – полиморфные аллели генов, продукты (белки) которых участвуют в метаболических циклах патогенеза конкретного заболевания. При изучении генов, участвующих в формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), прежде всего, интерес представляет изучение полиморфизма генов компонентов САС и РААС, которым принадлежит ведущая роль в патогенезе АГ, ИБС, ИМ, сахарный диабет типа 2 и др., так и самой ХСН [2,4]. Ген ADRB1 кодирует  $\beta$ 1-адренорецептор, локализован в локусе 10q24-q26, регулирует сердечный ритм, сужение сосудов. Наиболее изученными являются полиморфные маркеры Gly389Arg – замена в нуклеотидной последовательности гена ADRB1 гуанина на цитозин в положении 1165, приводящая к замене в аминокислотной последовательности  $\beta$ 1-адренорецептора глицина на аргинин в позиции 389 (Gly389Arg) белковой цепи. Полиморфный маркер Gly389Arg локализован во внутриклеточной части  $\beta$ 1– в центре связывания с G–белком. Аллель 389Gly чаще встречается у европеоидов (42%), чем у представителей негроидной расы (27%)[1]. Показано, что у аллель 389Arg ассоциируется с более высокой активностью  $\beta$ 1-адренорецепторов в ответ на взаимодействие с агонистами. При этом активность аденилатциклазы в ответ на агониста в 3 раза выше, чем для варианта 389 Gly[3,6].

**Цель работы:** изучить особенности полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 у больных ХСН узбекской национальности.

### Материал и методы исследования

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в НИИ гематологии МЗ РУз в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий (руководитель – д.м.н., проф. Каримов Х.Я.). У 154 больных ХСН узбекской национальности были изучены генетические детерминанты Gly389Arg гена ADRB1. Контрольную группу составили 150 здоровых лиц – мужчин узбекской национальности. Группы по возрасту были сопоставимы. Для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали модифицированный метод фенольно-хлороформной экстракции и набор «РНК-сорб» ООО «Интерлабсервис» (Россия). Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны A260/280 нм. Чистота образцов выделенной ДНК, определяемая отношением A260/280, составила, 1,7/1.8. Далее с образцами выделенной ДНК была проведена стандартная ПЦП с детекцией продуктов амплификации на программируемых термоциклерах фирмы «Applied Biosystems» (США) и «Corbett Research», (Quagen, Германия). Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы для анализа генетических данных “GenePop” (“Genetics of Population”). Продукты амплификации и рестрикции разделяют в 2-3% агарозном гелях, приготовленных на

трис-боратном буфере, в аппарате для горизонтального электрофореза. После окончания электрофореза гель переносят на стекло трансиллюминатора «UVT-1» («Віосот», Россия) и просматривают в ультрафиолетовом свете. Для документирования результата гель регистрируют с помощью видеосистемы, соединенной с компьютером (Рис. 1).



**Рисунок 1** – Электрофореграмма ПЦР продуктов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1

1 – Отрицательный контроль; 2 – Положительный контроль; 3,5,6,8,9,10,12,13 – Дикий генотип Arg/Arg; 4,7,11 – Гетерозиготный генотип Arg/Gly, 14 – Гомозиготный генотип Gly/Gly

#### Полученные результаты

Распределение генотипов Arg389Gly гена ADRB1 у больных ХСН было следующим: Arg/Arg - составил 62,3%, Arg/Gly – 33,1% и Gly/Gly – 4,5% (таб.1). У больных контрольной группы данный показатель составил – Arg/Arg - составил 47,3%, Arg/Gly – 52% и Gly/Gly – 0,7%.

Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Arg/Arg = 0.66; Arg/Gly = 0.30; Gly/Gly = 0.034. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Arg/Arg = 0.65; Arg/Gly = 0.32; Gly/Gly = 0.025.  $\chi^2 = 0.3$ ;  $P = 0.56$  (между ожид. и набл.). По результатам анализа, в группе больных наблюдаемое распределение частот генотипов по полиморфизму Arg389Gly гена ADRB1 не отклонялось от РХВ, т.е., соответствует ожидаемому ( $\chi^2 = 0.3$ ;  $P = 0.56$ ). С учетом объема выборки, это позволяет говорить о достоверности отсутствия отклонений от РХВ для генетического маркера Arg389Gly гена ADRB1. Значимое соответствие РХВ указывает на однородность исследованной выборки больных. Высокая частота дикого гомозиготного генотипа Arg/Arg гена ADRB1 позволяет предположить адаптивное преимущество данного полиморфного варианта в процессе эволюции или возможный «эффект основателя».

**Таблица 1** – Различие генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 у больных ХСН

Аллели и генотипы	Частота генотипов в группах	Статистическое различие	
	Основная n=154	Контроль n=150	
Генотип Arg/Arg	96 (62,3%)	71 (47,3%)	$\chi^2=6.9$ ; P=0.001; OR=1.8; 95%CI 1.166, 2.909
Генотип Arg/Gly	51 (33,1%)	78 (52%)	$\chi^2=11.1$ ; P=0.0008; OR=0.4; 95%CI 0.2874, 0.7268
Генотип Gly/Gly	7 (4,5%)	1 (0,7%)	$\chi^2=4.5$ ; P=0.03; OR=7.1; 95%CI 0.8624, 58.38

Ожидаемая частота распределения генотипов по PXB в группе здоровых доноров:

Arg/Arg =0.61; Arg/Gly = 0.34; Gly/Gly =0.047. Наблюдаемая частота распределения генотипов по PXB в группе здоровых доноров: Arg/Arg =0.57; Arg/Gly = 0.43; Gly/Gly =0.0.  $\chi^2=6.9$  d.f. = 1, P=0.01. Распределение частот генотипов в популяционной группе отклонялось от ожидаемого при PXB ( $\chi^2=6.9$ , d.f. = 1, p= 0.01). При этом недостаток гетерозигот находился на уровне 21% (D = -0.21) (табл.) за счет избытка гомозигот. Как правило, причиной отклонения от PXB является ошибка генотипирования или процессирования генотипов, либо генетическая гетерогенность выборки. Генетическая гетерогенность выборки приводит к повышению частот гомозиготных и понижению частот гетерозиготных генотипов. В нашем случае, возможно, это связано с повышением количество гетерозиготных носителей от теоретически ожидаемого за счёт уменьшения количества представителей с гомозиготными мутантными вариантами генотипа (0.43 против 0.0, соответственно).

#### Заключение

Таким образом, изучение распределения генотипов Arg389Gly гена ADRB1 показало, что у больных ХСН преобладали Arg/Arg генотип, так и здоровых лиц узбекской популяции преобладали здоровых лиц узбекской популяции преобладали Arg/Gly генотип.

#### Литература:

1. Effects of GRK5 and ADRB1 polymorphisms influence on systolic heart failure / S. Kang [et al.] // J Transl Med. – 2015. – № 1. – P. 44.
2. Genetics and pharmacogenetics in heart failure / E. M. Snyder [et al.] // Curr Heart Fail Rep. – 2007. – №3. – P. 139-144.
3. Kamilova, U.K. Effect of Carvedilol on Beta-Adrenoceptor density and adenylate cyclase activity in erythrocyte membranes of post-MI patients with chronic heart failure / U.K. Kamilova, T.A. Alieva // International J. of BioMedicine. – 2014. – № 4 (Suppl 1). – S31-33.
4. Kitsios, G. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis / G. Kitsios, E. Zintzaras // Am J Epidemiol. – 2007. – №6. – P. 619-633.
5. Van der Leeuw, J. Personalized cardiovascular disease prevention by applying individualized prediction of treatment effects / J. Van der Leeuw // Eur Heart J. – 2014. – №13. –P. 837-843.
6. The common Arg389gly ADRB1 polymorphism affects heart rate response to the ultra-short-acting  $\beta(1)$  adrenergic receptor antagonist esmolol in healthy individuals / M.Muszkat [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2013. – Vol.23, №1. – P.25-28.