

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$, $\alpha 1$ ЦЕПИ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА И ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. В. Левкович¹, Т. П. Пронько¹, А. С. Бабенко², О. В. Горчакова³

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук
Беларуси, Гродно, Беларусь



Введение. В развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) важная роль отводится влиянию полиморфных вариантов генов. Полиморфизмы C(-509)T, T869C, G915C гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGFB1), A110186299G и C110196387T гена $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (COL4A1), G5665T гена эндотелина-1 (EDN1) могут способствовать ремоделированию артериальной стенки.

Цель. Оценить распространение полиморфных вариантов C(-509)T, T869C, G915C гена TGFB1, A110186299G, C110196387T гена COL4A1, G5665T гена EDN1 у пациентов мужского пола 30-49 лет с АГ, проживающих в Гродненском регионе.

Материал и методы. В исследование включены 204 мужчины (65 здоровых лиц и 139 пациентов с АГ I и 2 степени). Данные обследований (общеклинических, генотипирования методом полимеразной цепной реакции) проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. У пациентов с АГ и у здоровых лиц, соответственно, частота встречаемости аллельного варианта T полиморфизма G5665T составила 16,8 и 13,9% ($p=0,45$), аллельного варианта T полиморфизма C(-509)T – 34,2 и 36,9% ($p=0,66$), аллельного варианта T полиморфизма T869C – 41,4 и 40,8% ($p=0,99$), аллельного варианта C полиморфизма G915C – 7,9 и 6,9% ($p=0,84$), аллельного варианта A полиморфизма A110186299G – 35,6 и 37,7% ($p=0,74$), аллельного варианта T полиморфизма C110196387T – 46,4 и 43,8% ($p=0,63$).

Выводы. Частота встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов сопоставима среди пациентов мужского пола с АГ I-2 степени и практически здоровых лиц.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста $\beta 1$, полиморфизм, артериальная гипертензия, эндотелин-1, ген $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа.

Для цитирования: Распределение полиморфных вариантов генов трансформирующего фактора роста $\beta 1$, $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа и эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией / Т. В. Левкович, Т. П. Пронько, А. С. Бабенко, О. В. Горчакова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 5. С. 423-429. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-423-429>.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – многофакторное и полиэтиологическое заболевание. Значительную роль в развитие АГ и ее осложнений вносят системы регуляции состояния артериальной стенки, в частности система эндотелинов, ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатно-адреналовая системы. На скорость ремоделирования артерий могут влиять трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), коллагены I-IV типов и другие. Неблагоприятные комбинации полиморфных вариантов генов перечисленных соединений способны детерминировать развитие раннего старения артериальной стенки и способствовать развитию сосудистых катастроф [1].

Эндотелин-1 – мощнейший вазоконстриктор и стимулятор ремоделирования артерий. Один из генных полиморфизмов системы эндотелина-1 – G5665T (rs5370, Lys198Asp, K198N, 594G>T). Трансверсия гуанина на тимин приводит к замене лизина (AAG) на аспарагин (AAT) в 198-м положении аминокислотной последовательности в молекуле предшественника эндотелина-1, однако этот фрагмент отщепляется при образовании эндотелина-1 и поэтому до конца не понятно

влияние полиморфизма на эффекты эндотелина-1 [2]. По данным ряда исследований, носительство аллельного варианта T ассоциировано с более высокими концентрациями эндотелина-1 в крови [3].

ТФР $\beta 1$ – цитокин, участвующий в процессах роста и дифференцировки клеток сосудистой стенки. Его роль в развитии воспаления, фиброза и атеросклероза активно изучается, но полученные данные противоречивы. В настоящее время установлен ряд важных полиморфных вариантов гена ТФР $\beta 1$ (TGFB1), которые ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (инфарктов миокарда, ишемических инсультов) [4, 5]. В то же время публикации о частоте встречаемости у пациентов с АГ малочисленны.

Полиморфизм C(-509)T (rs1800469, -1347C>T), локализованный в промоторной области гена, приводит к замене цитозина на тимин, но не кодирует аминокислоту. Однако носительство аллельного варианта T ассоциировано с усилением экспрессии гена TGFB1 путем изменения связывания с факторами транскрипции, что может способствовать повышению концентрации ТФР $\beta 1$, но данный эффект подтверждается не во всех исследованиях [6, 7].

Полиморфизм T869C (rs1800470, Ley10Pro, 29T>C) гена TGFB1, расположенный в сигнальной области первого экзона, приводит к замене лейцина (CTG) на пролин (CCG) в 10 кодоне и, согласно литературным данным, может влиять на экспрессию гена. В ряде исследований выявлено, что носительство аллельного варианта С либо генотипа СС ассоциировано с более низким содержанием ТФРβ1, в то время как в других работах получены обратные данные либо ассоциаций не выявлено [8].

Полиморфный вариант G915C (rs1800471, Arg25Pro, 74G>C) гена TGFB1 расположен также в первом экзоне и приводит к замене аргинина (CGC) на пролин (CCG) в 25 кодоне, что может вызывать изменение структуры белка и его химических свойств, а носительство аллельного варианта С может быть связано с более низкими концентрациями ТФРβ1, однако другие исследования опровергают ассоциацию данного полиморфизма с уровнем ТФРβ1 [9].

Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов была использована база данных SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/index.html>) [10], оценивающая вероятность изменения функций белка после изменения последовательности аминокислот. Согласно полученным данным, вероятность изменения функции белка при замене нуклеотидов в локусах T869C и G915C гена TGFB1 расценена критерием «tolerated, benign», а для полиморфизма G5665T – «deleterious».

Коллаген IV типа относится к нефибриллярным коллагенам, образует сетчатую структуру в базальной мембране артерий. Изменение структуры коллагена IV типа увеличивает проницаемость стенки артерий для молекул и клеток, а также способствует перемещению гладкомышечных клеток из меди в интиму. Таким образом, данный белок оказывается вовлеченным в процессы атерогенеза и ремоделирования артерий. Молекула коллагена IV состоит из 2 α1 и 1 α2 цепей, гены которых расположены в 13 хромосоме. Установлено, что этот участок хромосомы ассоциирован с развитием атеросклероза и повышением жесткости артерий. Ген α1 цепи коллагена IV типа (COL4A1) состоит из 52 экзонов и 48 интронов, кодирует 1669 аминокислот. Полиморфизм A110186299G (rs565470, 1897+96T>C) гена α1 цепи коллагена IV типа лоцирован в области 26 интрона, а полиморфизм C110196387T (rs605143, 1286-1269G>A) – в области 21 интрона. Они не кодируют аминокислоты [11], однако были получены данные об ассоциации данных полиморфных вариантов со скоростью распространения пульсовой волны и, соответственно, с увеличением рисков сердечно-сосудистых заболеваний в китайской популяции [12].

Цель исследования – оценить распространение полиморфных вариантов C(-509)T, T869C, G915C гена TGFB1, A110186299G, C110196387T гена COL4A1, G5665T гена EDN1 у пациентов мужского пола 30-49 лет с АГ, проживающих в Гродненском регионе.

Материал и методы

В исследование включены 204 лица мужского пола. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена TGFB1 (C(-509)T, T869C, G915C), гена COL4A1 (A110186299G и C110196387T) был выполнен у 65 лиц контрольной группы и у 139 пациентов группы АГ. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена EDN1 (G5665T) выполнен у 202 лиц (65 лиц контрольной группы и 137 лиц группы АГ). Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого одобрен комитетом по биомедицинской этике (протокол № 2 от 12.02.2021) учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Критерии включения в контрольную группу: лица мужского пола от 30 до 49 лет, отсутствие острых и хронических заболеваний разной этиологии, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из контрольной группы: выявление атеросклероза брахиоцефальных артерий методом дуплексного сканирования.

Критерии включения в группу АГ: пациенты мужского пола с артериальной гипертензией 1 и 2 степени, в возрасте от 30 до 49 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в группу АГ: наличие АГ 3 степени, симптоматических гипертензий, фибрилляции-трепетания предсердий, недостаточности кровообращения выше IIА по Василенко-Стражеско и выше ФК II по NYHA, острых и хронических форм ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения, атеросклероза периферических артерий, ожирения 3 степени, сахарного диабета, эндокринной патологии с нарушением функции органов, острых инфекционных заболеваний, онкологических заболеваний, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², печеночной недостаточности, варикозной болезни нижних конечностей, системных заболеваний соединительной ткани; наличие когнитивных расстройств, препятствующих контакту с пациентом, а также отказ от участия в исследовании.

Выделение геномной ДНК выполнялось автоматическим методом системой Analytic Yena (Германия) и набором реагентов «S-Corб» (НПК «Синтол», РФ). Генотипирование для определения полиморфных локусов G5665T гена EDN1 проводили методом полимеразной цепной реакции с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», РФ). Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также трех положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе RotorGene-Q («Qiagen», Германия). Генотипирование для определения полиморфных локусов гена TGFB1 (C(-509)T, T869C, G915C) и полиморфных локусов A110186299G

и C110196387T гена COL4A1 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции набором реагентов производства ОДО «Праймтех», Республика Беларусь, на амплификаторе Real-Time CFX 96 touch (Bio Rad, США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Statistica 10. Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении трех групп использовался критерий Краскела-Уоллиса, с последующими апостериорными попарными сравнениями средних рангов по критерию Данна. При сравнении долей (процентов) применялся точный критерий Фишера (ТКФ), при последующем попарном сравнении с поправкой Бонферрони для р-значений. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Клиническая характеристика обследуемых групп

Table 1. – Clinical characteristics of the groups

Показатели	Контрольная группа, n=65	Группа АГ, n=139	Критерий Манна-Уитни, р/ТКФ
Возраст, лет	37,0 [34,5; 40,0]	39,5 [36,0; 44,0]	0,003
Возраст манифестации АГ, лет	-	34,0 [29,0; 39,0]	-
Продолжительность АГ, лет	-	5,0 [1,5; 9,5]	-
Курение, % (95% ДИ)	41,5 (30,0-54,4)	36,0 (28,4-44,6)	0,54
Продолжительность курения, лет	10,0 [7,0; 17,0]	15,0 [10,0; 22,0]	0,006
Индекс курения	10,0 [4,0; 18,5]	12,0 [7,5; 18,0]	0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	26,0 [24,2; 28,3]	29,5 [26,6; 31,7]	0,00000003
Окружность талии, см	92,0 [86,5; 96,5]	100,0 [93,0; 106,0]	0,0002
Лица с ожирением, % (95% ДИ)	0 (0,0-7,0)	44,6 (36,3-53,3)	0,0001
Отягощенная наследственность по АГ, % (95% ДИ)	40,0 (28,3-52,9)	51,8 (43,2-60,3)	0,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,3]	5,7 [5,0; 6,6]	0,009
Креатинин, мкмоль/л	103 [92; 109]	96 [89; 104]	0,02
СКФ, мл/мин/1,73м ²	83 [79; 94]	88 [80; 98]	0,1
СРБ, мг/л	2,0 [1,4; 3,0]	2,4 [1,7; 4,1]	0,06

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (2021), СРБ – С-реактивный белок.

Как видно из таблицы 1, пациенты с АГ были старше, имели больший вес, окружность талии, уровень холестерина, дольше курили, чем практически здоровые лица.

Частота встречаемости генотипов и аллелей исследуемых генов представлена в таблице 2. Распределение генотипов полиморфного локуса C110196387T гена COL4A1 не соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как в контрольной группе ($\chi^2=7,69$; $p=0,006$), так и в группе АГ ($\chi^2=26,42$; $p=0,000$), поэтому полученные данные о частоте распределения генотипов и аллелей данного полиморфизма не могут быть интерполированы на популяцию. Распределение частот генотипов полиморфных вариантов G5665T, C(-509)T, T869C, G915C, A110186299G соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как в контрольной группе ($\chi^2=3,33$, $p=0,07$; $\chi^2=0,21$, $p=0,65$; $\chi^2=2,04$; $p=0,15$; $\chi^2=0,36$, $p=0,54$; $\chi^2=2,13$, $p=0,14$, соответственно), так и в группе АГ ($\chi^2=0,007$, $p=0,93$; $\chi^2=0,22$, $p=0,64$; $\chi^2=0,18$, $p=0,67$; $\chi^2=1,03$, $p=0,31$; $\chi^2=1,56$, $p=0,21$, соответственно).

Как видно из таблицы 2, контрольная группа и группа АГ сопоставимы по частоте встречаемости генотипов и аллелей исследуемых генов.

По данным dbSNP Short Genetic Variations NCBI, частота встречаемости аллельного варианта T полиморфизма G5665T гена EDN1 значительно варьируется и составляет от 14,4% в латиноамериканской популяции до 38,9% среди населения Южной Азии. В европейской популяции частота встречаемости составляет 21,8%, что немного выше полученных нами данных [13, 14]. Данные исследований, полученные при изучении частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта G5665T гена EDN1 у пациентов с АГ, противоречивы и значительно варьируют [15]. Например, были получены данные, что частота встречаемости не различается у здоровых лиц и у пациентов с АГ [16, 17]. В то же время выявлена ассоциация носительства TT генотипа и/или аллельного варианта T с развитием АГ либо более высоким уровнем АД в малайской популяции, у жителей Российской Федерации, Австралии [18]. С учетом того, что исследуемые группы не были сопоставимы, не представляется возможным сделать однозначное заключение об ассоциации данного полиморфизма с развитием АГ.

Распространенность аллельного варианта T полиморфного локуса

C(-509)T гена TGFB1 составляет 18,9% в африканской популяции и достигает 47,8% у жителей Латинской Америки, в европейской же популяции частота встречаемости составляет 32,3%, что сопоставимо с полученными нами данными. Исследования, посвященные оценке ассоциации полиморфных вариантов гена TGFB1 с развитием АГ либо повышением артериального давления, немногочисленны. Так, в китайской популяции не выявлено ассоциации полиморфизма C(-509)T с развитием гестационной гипертензии и преэклампсии [19]. В Роттердамском исследовании

Таблица 2. – Распределение частот и генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов
Table 2. – Distribution of frequencies and genotypes of polymorphic variants of the studied genes

Генотипы/аллели		Контрольная группа, n=65	Группа АГ, n=139 (для G5665T - n=137)	ТКФ
Полиморфизм G5665T гена EDN1				
Генотипы	GG	50 (76,9%)	95 (69,3%)	0,26
	GT	12 (18,5%)	38 (27,8%)	0,15
	TT	3 (4,6%)	4 (2,9%)	0,54
Аллели	G	112 (86,2%)	228 (83,2%)	0,45
	T	18 (13,9%)	46 (16,8%)	0,45
Полиморфизм C(-509)T гена TGFB1				
Генотипы	CC	25 (38,5%)	59 (42,4%)	0,64
	CT	32 (49,2%)	65 (46,8%)	0,76
	TT	8 (12,3%)	15 (10,8%)	0,81
Аллели	C	82 (63,1%)	183 (65,8%)	0,66
	T	48 (36,9%)	95 (34,2%)	0,66
Полиморфизм T869C гена TGFB1				
Генотипы	CC	20 (30,8%)	49 (35,2%)	0,63
	CT	37 (56,9%)	65 (46,8%)	0,23
	TT	8 (12,3%)	25 (18,0%)	0,41
Аллели	C	77 (59,2%)	163 (58,6%)	0,99
	T	53 (40,8%)	115 (41,4%)	0,99
Полиморфизм G915C гена TGFB1				
Генотипы	GG	56 (86,2%)	117 (84,2%)	0,83
	GC	9 (13,8%)	22 (15,8%)	0,83
	CC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Аллели	G	121 (93,1%)	256 (92,1%)	0,84
	C	9 (6,9%)	22 (7,9%)	0,84
Полиморфизм A110186299G гена COL4A1				
Генотипы	GG	28 (41,8%)	61 (43,9%)	0,99
	AG	25 (40,3%)	57 (41%)	0,76
	AA	12 (17,9%)	21 (15,1%)	0,55
Аллели	G	81 (62,3%)	179 (64,4%)	0,74
	A	49 (37,7%)	99 (35,6%)	0,74
Полиморфизм C110196387T гена COL4A1				
Генотипы	CC	26 (40,0%)	55 (39,6%)	0,95
	CT	21 (32,2%)	39 (28,1%)	0,54
	TT	18 (27,8%)	45 (32,3%)	0,50
Аллели	C	73 (56,2%)	149 (53,6%)	0,63
	T	57 (43,8%)	129 (46,4%)	0,63

Литература

1. Padmanabhan, S. Genomics of hypertension: the road to precision medicine / S. Padmanabhan, A. F. Dominiczak // Nat Rev Cardiol. – 2021. – Vol. 18, iss. 4. – P. 235-250. – doi: 10.1038/s41569-020-00466-4.
2. Association of Genetic polymorphisms of EDN1 gene and Endothelin-1 level in patients with type 2 diabetes mellitus in the Jordanian population / A. O. Maslat [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 10, iss. 1. – Art. e23676. – doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23676.

довании выявлена ассоциация носительства аллельного варианта T и развития ишемических инсультов [20].

Частота встречаемости аллеля C полиморфизма T869C вариабельна и составляет 26,8-62,9% [21]. В нашем исследовании аллельный вариант C встречался чаще, чем в европейской популяции (38,2%) как у практически здоровых мужчин, так и у пациентов с АГ [22], что может быть обусловлено особенностями группы.

Аллельный вариант C полиморфизма G915C встречается у 0,02-7,8% населения в зависимости от популяции, частота встречаемости генотипа CC близка к нулю [23], что и подтвердили полученные нами данные.

Частота встречаемости аллеля A полиморфизма A110186299G составляет 24,3-52,4% в разных популяциях, у населения европейских стран – 33,1%, что сопоставимо с полученными нами данными.

Распространенность аллельного варианта T полиморфизма C110196387T – 12,4-50,2%, а в европейской популяции – 37,2%, что немного меньше показателя, выявленного у практически здоровых мужчин и у пациентов с АГ 30-49 лет, проживающих в Гродненской области.

Выводы

Частота встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов сопоставима среди пациентов мужского пола с АГ 1-2 степени и у практически здоровых мужчин в возрасте 30-49 лет.

Полиморфные варианты C(-509)T, T869C гена TGFB1 и A110186299G, C110196387T гена COL4A1 исследовались впервые в белорусской популяции.

Распределение генотипов полиморфизма C110196387T гена COL4A1 не соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга, поэтому полученные данные о частоте распределения генотипов и аллелей данного полиморфизма не могут быть интерполированы на популяцию.

3. The EDN1 missense variant rs5370G > T regulates adaptation and maladaptation under hypobaric hypoxia / T. Palmo [et al.] // Int J Environ Res Publ Health. – 2022. – Vol. 19, iss. 18. – Art. 11174. – doi: 10.3390/ijerph191811174.
4. Association of 5 well-defined polymorphisms in the gene encoding transforming growth factor-β1 with coronary artery disease among Chinese patients with hypertension / J. Xu [et al.] // Angiology. – 2015. – Vol. 66, № 7. – P. 652-658. – doi: 10.1177/0003319714547946.

5. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFB1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study / Y. Chen [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. R81. – doi: 10.1186/ar3804.
6. Shah, R. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP-509C-T (c. -1347C > T) / R. Shah, C. K. Hurley, P. E. Posch // *Human genetics.* – 2006. – Vol. 120, № 4. – P. 461-469. – doi: 10.1007/s00439-006-0194-1.
7. Association of the tagging single nucleotide polymorphisms in transforming growth factor beta-1 gene with hypertension in the Han nationality population in Xinjiang / J. F. Yang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2010. – Vol. 38, № 6. – P. 503-509.
8. TGFB1 +869 T>C (rs1800470) variant is independently associated with susceptibility, laboratory activity, and TGF-β1 in patients with systemic lupus erythematosus / N. P. Stadtlober [et al.] // *Autoimmunity.* – 2021. – Vol. 54, № 8. – P. 569-575. – doi: 10.1080/08916934.2021.1975680.
9. The rs1800471 polymorphism of TGFB1 gene, serum TGF-beta1 level and chronic kidney disease progression / K. Kiliš-Pstrusińska [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2015. – Vol. 833. – P. 37-46. – doi: 10.1007/5584_2014_80.
10. Sorting intolerant from tolerant [Electronic resource]. – Mode of access: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/index.html>. – Date of access: 24.05.2024.
11. Localization of the human procollagenalpha1(IV) gene to chromosome 13q34 by in situ hybridization / B. S. Emanuel [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 1986. – Vol. 38, № 1. – P. 38-34.
12. Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uygur subjects / D. Adi [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 2693-2701.
13. rs5370 [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5370>. – Date of access: 24.05.2024.
14. Анализ этнических особенностей полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 / С. Н. Левицкий [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 6. – С. 26-30. – doi: 10.37882/2223-2966.2021.06.25. – edn: ACDDLY.
15. Полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1 и развитие сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Бебякова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 3. – С. 12-16. – edn: RWHOZW.
16. Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск эссенциальной гипертензии / Я. Р. Тимашева [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14, № 10. – С. 29-35. – edn: VXRMP.
17. Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease / S. Wiltshire [et al.] // *Hum Genet.* – 2008. – Vol. 123, № 3. – P. 307-313. – doi: 10.1007/s00439-008-0481-0.
18. Association of endothelin-converting enzyme and endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in malay ethnics / E. Salim [et al.] // *Genet Res (Camb).* – 2022. – Vol. 2022. – Art. 9129960. – doi: 10.1155/2022/9129960.
19. Transforming growth factor beta 1 related gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control candidate gene association study / X. Li [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 155-160. – doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.010.
20. TGF-1 Polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study / M. P. S. Sie [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 2667-2671. – doi: 10.1161/01.STR.0000244779.30070.1a.
21. rs1800470 [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800470>. – Date of access: 24.05.2024.
22. Variant: rs1800470 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=19:41352516-41353516;v=rs1800470;vdb=variation;vf=1024617525. – Date of access: 24.05.2024.
23. rs1800471 [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000250799/>. – Date of access: 24.05.2024.

References

1. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(4):235-250. doi:10.1038/s41569-020-00466-4.
2. Maslat AO, Al-Mahmood OM, Al Khawaja NM, Al-Shdefat R. Association of genetic polymorphisms of EDN1 gene and endothelin-1 level in patients with type 2 diabetes mellitus in the Jordanian population. *Heliyon.* 2023;10(1):e23676. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23676.
3. Palmo T, Abbasi BA, Chanana N, Sharma K, Faruq M, Thinlas T, Abdin MZ, Pasha Q. The EDN1 Missense Variant rs5370G > T Regulates Adaptation and Maladaptation under Hypobaric Hypoxia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11174. doi: 10.3390/ijerph191811174.
4. Xu J, Yu X, Huang C, Qin R, Peng F, Lin J, Niu W. Association of 5 well-defined polymorphisms in the gene encoding transforming growth factor-β1 with coronary artery disease among Chinese patients with hypertension. *Angiology.* 2015;66(7):652-658. doi: 10.1177/0003319714547946.
5. Chen Y, Dawes, PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGFB1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R81. doi: 10.1186/ar3804.
6. Shah R, Hurley CK, Posch PE. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Human genetics.* 2006;120(4):461-469. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0194-1>.
7. Yang JF, Shi XP, Zhao D, Deng FM, Zhong H, Wang G, Wang ZH, Chen XY, He F. Association of the tagging single nucleotide polymorphisms in transforming growth factor beta-1 gene with hypertension in the Han nationality population in Xinjiang. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010;38(6):503-509. (Chinese).
8. Stadtlober NP, Flauzino T, Santos LFDRE, Iriyoda TMV, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simao ANC. TGFB1 +869 T>C (rs1800470) variant is independently associated with susceptibility, laboratory activity, and TGF-β1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2021;54(8):569-575. doi:

- 10.1080/08916934.2021.1975680.
9. Kilis-Pstrusinska K, Mastalerz-Migas A, Zwolinska D, Grzeszczak W, Zachwieja K, Zachwieja J, Madziarska K, Hyla Klekot L. The rs1800471 polymorphism of TGFB1 gene, serum TGF-Beta1 level and chronic kidney disease progression. *Adv Exp Med Biol*. 2015;833:37-46. doi: 10.1007/5584_2014_80.
 10. Sorting intolerant from tolerant [Internet]. Available from: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/index.html>
 11. Emanuel BS, Sellinger BT, Gudas LJ, Myers JC. Localization of the human procollagenalpha1(IV) gene to chromosome 13q34 by in situ hybridization. *Am J Hum Genet*. 1986;38(1):38-34.
 12. Adi D, Xie X, Xiang Y, Ma Y, Yang YN, Fu Z, Li XM, Liu F, Chen BD. Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uygur subjects. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2693-2701.
 13. National Center for Biotechnology Information. rs5370 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5370>
 14. Levitsky SN, Sumarokova AV, Kurochkina EL, Bebyakova NA. Analysis of ethnic features of polymorphism Lys198Asn endothelin-1 gene. *Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021;6:26-30. doi: 10.37882/2223-2966.2021.06.25. edn: ACDDLY. (Russian).
 15. Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, Sumarokova AV, Kurochkin EL. Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and development of cardiovascular pathology (review). *Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2020;3:12-16. edn: RWHOZW. (Russian).
 16. Timasheva YR, Nasibullin TR, Imaeva EB, Mirsaeva GH, Mustafina OE. Polymorphisms of endothelin-1 system genes and risk of essential hypertension. *Medical genetics*. 2015;14(10):29-35. edn: VXVRMP. (Russian).
 17. Wiltshire S, Powell BL, Jennens M, McCaskie PA, Carter KW, Palmer LJ, Thompson PL, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP. Investigating the association between K198N coding polymorphism in EDN1 and hypertension, lipoprotein levels, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Hum Genet*. 2008;123(3):307-313. doi: 10.1007/s00439-008-0481-0.
 18. Salim E, Ramachandran V, Ansari N, Ismail Mohamed MH, Mohamad NA, Inche Mat LN. Association of endothelin-converting enzyme and endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in Malay ethnics. *Genet Res (Camb)*. 2022;2022:9129960. doi: 10.1155/2022/9129960.
 19. Li X, Tan H, Chen M, Zhou S. Transforming growth factor beta 1 related gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control candidate gene association study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:155-160. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.010.
 20. Sie MP, Uitterlinden AG, Bos MJ, Arp PP, Breteler MM, Koudstaal PJ, Pols HA, Hofman A, van Duijn CM, Witteman JC. TGF-beta 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37(11):2667-2671. doi: 10.1161/01.STR.0000244779.30070.1a.
 21. National Center for Biotechnology Information. rs1800470 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800470>
 22. Variant: rs1800470 [Electronic resource]. Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=19:41352516-41353516;v=rs1800470;vdb=variation;vf=1024617525
 23. National Center for Biotechnology Information. rs1800471 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000250799>

DISTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR β 1, COLLAGEN TYPE IV α 1 CHAIN AND ENDOTHELIN-1 GENES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T. V. Levkovich¹, T. P. Pronko¹, A. S. Babenka², O. V. Gorchakova³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

Background. An important role in the development and progression of arterial hypertension (AH) is played by the influence of polymorphic variants of genes. The polymorphisms C(-509)T, T869C and G915C of the transforming growth factor β 1 (TGFB1) gene, A110186299G and C110196387T of the collagen type IV α 1 chain (COL4A1) gene, G5665T of the endothelin-1 (EDN1) gene can contribute to the remodeling of the arterial wall.

Objective: To assess the distribution of the polymorphic variants C(-509)T, T869C and G915C of the TGFB1 gene, A110186299G and C110196387T of the COL4A1 gene, G5665T of the EDN1 gene in male patients of 30-49 years old with hypertension living in the Grodno region.

Material and methods: The study included 204 men (65 healthy individuals and 139 patients with grade 1 and 2 hypertension). Survey data (general clinical examinations, genotyping by polymerase chain reaction) were analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. In patients with AH and in healthy men the frequency of occurrence of the T allele of the G5665T polymorphism was 16.8% and 13.9% ($p=0.45$), that of the T allele of the C(-509)T polymorphism – 34.2% and 36.9% ($p=0.66$) respectively. The frequency of the T allele of the T869C polymorphism was 41.4% and 40.8% ($p=0.99$), and that of the C allele of the G915C polymorphism – 7.9% and 6.9% ($p=0.84$) correspondingly. The frequency of

the A allele of the polymorphism A110186299G comprised 35.6% and 37.7% ($p=0.74$), that of the T allele of the polymorphism C110196387T – 46.4% and 43.8% ($p=0.63$) respectively.

Conclusions. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of the studied polymorphisms is comparable among male patients with grade 1-2 AH and practically healthy individuals.

Keywords: transforming growth factor $\beta 1$, polymorphism, arterial hypertension, endothelin-1, collagen type IV $\alpha 1$ chain gene.

For citation: Levkovich TV, Pronko TP, Babenka AS, Gorchakova OV. Distribution of polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$, collagen type IV $\alpha 1$ chain and endothelin-1 genes in patients with arterial hypertension. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(5):423-429. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-423-429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта M23-078.

Financing. The study was carried out with financial support from the BRFFR within the framework of the scientific project M23-078.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Левкович Татьяна Владимировна / Levkovich Tatyana, e-mail: Levkovich2816@yandex.by, ORCID: 0000-0003-1305-3657

Пронько Татьяна Павловна / Pronko Tatyana, ORCID: 0000-0003-2126-5246

Бабенко Андрей Сергеевич / Babenka Andrei, ORCID: 0000-0002-5513-970X

Горчакова Ольга Владимировна / Gorchakova Olga, ORCID: 0000-0002-4262-5311

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author