

ВЫЯВЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

¹Руденкова Т.В., ¹Штонда М.В., ¹Костюк С.А., ²Акола Т.В.

*¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

²УЗ «2-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Важной задачей практической клинической медицины является всестороннее изучение мультифакториальных заболеваний, развитие которых ассоциировано с наследственными и социально-средовыми факторами. Одной из основных причин смертности, а также временной и стойкой нетрудоспособности, среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), является развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне основного заболевания. В связи с этим при лечении пациентов с АГ главной задачей является снижение количества сердечно-сосудистых осложнений, с целью повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения показателей выживаемости и прогноза для пациентов с данной патологией.

По современным представлениям формирование у пациента АГ и развитие сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений являются результатом сложного многоуровневого взаимодействия генетических, средовых, поведенческих и социальных факторов. Выявление факторов риска, в том числе индивидуальных генетических особенностей, является актуальным направлением научных исследований с целью разработки новых подходов к профилактике основного заболевания и его осложнений, а также разработки методик персонализированной терапии, с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик каждого пациента. Наличие полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, которые принимают участие в передаче клеточных сигналов, пролиферации сосудов, окислительно-восстановительных реакциях, метаболизме, рассматривают как перспективные для изучения факторы, внедрение которых в рутинную практику будет способствовать созданию надежных и достоверных критериев диагностики.

Цель исследования – изучить распространенность полиморфизмов в генах *OLR1*, *ADD2*, *SOD2*, *VEGF-A*, *AGT*, *CYP3A5*, *ADRB2*, *GNB3* у пациентов с АГ и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Материал и методы. В научное исследование включены 79 пациентов в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом АГ и индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², находившиеся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска стали объектом исследования. Медиана возраста обследованных пациентов составила 62,5 года. Распределение обследованных пациентов по гендерной принадлежности было равновеликим –

43 женщины (54,43%) и 36 мужчин (45,57%). В исследование были включены пациенты с наличием в анамнезе таких патологических состояний как ишемическая болезнь сердца (ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация (АКШ, стентирование)), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП), а также пациенты без сердечно-сосудистых осложнений.

Из периферической крови пациентов, включенных в исследование, проводили выделение ДНК с использованием набора реагентов «NucleoSpin Blood QuickPure» (Macherey-Nagel). При амплификации использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов генов *OLR1* (C1073T, rs1050283), *ADD1* (Gly460Trp, rs4961), *SOD2* (C47T, rs4880), *VEGFA* (C2578A, rs699947), *ADRB2* (A46G, rs1042713; и C79G, rs1042714), *GNB3* (C825T, rs5443) производства «Синтол» (РФ) и *CYP3A5* (G6986A, rs776746), *AGT* (Thr174Met, C3389T, rs4762) производства «Литех» (РФ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10».

Результаты. После клинического обследования пациентов на основании наличия/отсутствия таких проявлений сердечно-сосудистых осложнений как ИБС, ФП, стадия ХСН по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, пациенты были разделены на группы: пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53) и без сердечно-сосудистых осложнений (n=26); пациенты с ИБС (n=51) и без ИБС (n=28); пациенты с ФП (n=34) и без ФП (n=45); пациенты с ХСН (2А-2Б стадия) (n=29) и без ХСН (0-1 стадия) (n=50).

У обследованных пациентов с АГ и избыточной массой тела в ходе идентификации полиморфных вариантов для генов *ADD1*, *CYP3A5*, *AGT*, *GNB3* было установлено доминирование диких аллелей (более 75 %) и диких геновариантов (более 50%); для генов *OLR1*, *SOD2* и *ADRB2* (rs1042714) было выявлено эквивалентное соотношение дикого и мутантного аллелей (~ по 50% каждого аллеля), а также гомозиготных и гетерозиготных геновариантов (~ по 30% дикого, гетерозиготного и мутантного); для гена *VEGFA* соотношение дикого и мутантного аллелей было эквивалентным (51,27%/48,73%), а в качестве доминирующего геноварианта выступала гетерозигота (51,90%). В ходе идентификации полиморфизма A46G (rs1042713) в гене *ADRB2* было установлено доминирование мутантного аллеля G (65,19%), доминирующими геновариантами были гетерозиготный AG (39,24%) и мутантный GG (45,57%).

В ходе изучения распространенности полиморфизмов в генах-кандидатах среди пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53) и без сердечно-сосудистых осложнений (n=26) с применением критерия χ^2 -Пирсона было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления полиморфных вариантов гена *CYP3A5*, причем как для дикого (GG), гетерозиготного (GA) и мутантного (AA) геновариантов ($\chi^2=14,49$, $p=0,001$), так

и для дикого (G) и мутантного (A) аллелей ($\chi^2=17,28$, $p<0,001$). Необходимо отметить, что мутантный аллель и мутантный геновариант AA достоверно чаще встречались у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений.

В группах пациентов с ФП ($n=34$) и без ФП ($n=45$) с применением критерия χ^2 -Пирсона для гена *CYP3A5* было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления различных геновариантов ($\chi^2=10,77$, $p=0,005$), а также дикого (G) и мутантного (A) аллелей ($\chi^2=7,65$, $p=0,006$). Мутантный аллель A достоверно чаще встречался у пациентов без фибрилляции предсердий, доминирующим геновариантом у пациентов данной группы был гетерозиготный GA-генотип. Для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене *ADRB2* было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (G) аллелей ($\chi^2=4,69$, $p=0,03$). Мутантный аллель G в гене *ADRB2* (rs1042714) достоверно чаще встречался у пациентов без фибрилляции предсердий (60,00% случаев), а доминирующими геновариантами у пациентов данной группы были гетерозиготный CG (44,44%) и мутантный GG (37,78%). В группе пациентов с фибрилляцией предсердий распространенность мутантного аллеля G была достоверно ниже (39,71%) за счет снижения частоты выявления мутантного геноварианта GG (17,65%).

В результате анализа данных, полученных для групп пациентов с ИБС ($n=51$) и без ИБС ($n=28$), было установлено наличие статистически значимого увеличения частоты выявления мутантного аллеля T в гене *OLR1* у пациентов, страдающих ИБС ($\chi^2=3,98$, $p=0,046$). Для гена *CYP3A5* было выявлено достоверное увеличение распространенности мутантного (A) аллеля ($\chi^2=13,76$, $p<0,001$) в группе пациентов без ИБС. Частота выявления мутантного AA и гетерозиготного GA-генотипов, также была достоверно выше в группе пациентов без ИБС ($\chi^2=11,63$, $p=0,003$).

В ходе анализа результатов, полученных для групп пациентов, разделенных в зависимости от стадии ХСН (ХСН 0-1 стадии ($n=50$) и ХСН 2А и 2Б стадии ($n=29$)), было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (T) аллелей ($\chi^2=6,97$, $p=0,008$) в гене *OLR1*. Увеличение частоты мутантного аллеля было зафиксировано для пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии. Наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (G) и мутантного (T) аллелей ($\chi^2=4,32$, $p=0,038$) было установлено для гена *ADD1*. Частота мутантного аллеля была выше в группе пациентов с ХСН 0-1 стадии. Для гена *CYP3A5* было также выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля A в группе пациентов с ХСН 0-1 стадии. Также было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (T) аллелей ($\chi^2=4,19$, $p=0,041$) в гене *GNB3*.

Выводы. В результате анализа данных, полученных при изучении распространенности полиморфизмов в генах пациентов с АГ и избыточной

массой тела, было установлено, что присутствие мутантного Т аллеля (rs1050283) в гене *OLR1* ассоциировано с риском развития ИБС и риском прогрессирования ХСН. Для мутантного Т аллеля в составе гетерозиготного генотипа GT в гене *ADD1* (rs4961) установлена ассоциация со снижением риска прогрессирования ХСН. Полиморфизм G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* был ассоциирован со снижением риска развития всех изученных сердечно-сосудистых осложнений. Присутствие мутантного Т аллеля (rs5443) в гене *GNB3* ассоциировано с риском прогрессирования ХСН. Для мутантного G аллеля в гене *ADRB2* (rs1042714) установлена ассоциация со снижением риска развития ФП. Дальнейшие исследования позволят более достоверно оценить вклад каждого из полиморфизмов в риск формирования сердечно-сосудистых осложнений.