

УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.52]-078.088.7

ПОЛИМОРФИЗМЫ В ГЕНЕ *PPARG*: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АССОЦИАЦИЯ С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

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

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В ходе проведения исследования у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела установлен высокий уровень распространенности полиморфизмов rs1801282 и rs3856806 в гене *PPARG*. Установлено, что мутантный аллель G в составе полиморфизма rs1801282 (с.34C > G) в гене *PPARG* ассоциирован с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,05$). У носителей данного аллеля возрастает риск развития фибрилляции предсердий ($p < 0,05$), ишемической болезни сердца ($p < 0,05$), прогрессирования хронической сердечной недостаточности до стадии 2А–2Б ($p < 0,05$). Установлено, что мутантный аллель T в составе полиморфизма rs3856806 (с.1431C > T) в гене *PPARG* ассоциирован со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,05$). У носителей данного аллеля снижается риск развития фибрилляции предсердий ($p < 0,05$), ишемической болезни сердца ($p < 0,05$), прогрессирования хронической сердечной недостаточности до стадии 2А–2Б ($p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые осложнения; ген; *PPARG*; полиморфизм.

Введение. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator activated receptors – PPAR), принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов и являются лиганд-индуцируемыми факторами транскрипции. Белки семейства PPAR участвуют во многих физиологических процессах, включая регуляцию метаболизма липидов и глюкозы, воспалительные реакции, окислительный стресс, клеточную дифференцировку, апоптоз и когнитивные процессы. Поэтому нарушения в работе белков PPAR ассоциированы с патогенезом таких заболеваний, как злокачественные новообразования, сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, нейродегенеративные расстройства [1].

У человека выделяют три изоформа белка PPAR: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ . Для PPAR γ , который играет ключевую роль в обменных процессах, идентифицированы восемь изоформ: PPAR γ 1 – PPAR γ 8. Механизм действия PPAR γ основан на том, что после его активации экзогенными и/или эндогенными липидными лигандами он связывается с рецептором ретиноида X (retinoid X receptor – RXR), образуя регуляторный комплекс, способный стимулировать адипогенез, активировать дифференцировку адипоцитов и повышать чувствительность к инсулину путем увеличения уровней транскрипции ферментов или транспортеров, которые участвуют в транспорте

и трансформации холестерина, липогенезе и окислении жирных кислот. Поскольку белок PPAR γ принимает участие в метаболизме липидов и глюкозы, изменения его свойств и функций тесно связаны с нарушениями этих обменных процессов [2].

Ген *PPARG*, контролирующий синтез белка PPAR γ у человека, расположен на хромосоме 3p25.3 и состоит из девяти экзонов (A1, A2, B и экзоны 1-6). Благодаря процессам альтернативного сплайсинга и дифференциального использования промотора происходит формирование шестнадцати вариантов мРНК *PPARG*. Необходимо отметить, что ген *PPARG* высокополиморфный, для него зарегистрировано множество генетических вариантов (более 2000), при этом большинство полиморфизмов приходится на интронные области гена. Однако в промоторной и экзонной областях гена также выявлены полиморфизмы, в том числе и те, для которых установлены достоверные ассоциации с формированием патологических процессов в организме человека [3].

В результате вариаций в нуклеотидной последовательности в регуляторных областях гена *PPARG* может происходить изменение его экспрессии, а замены в белок-кодирующих областях ассоциированы с нарушениями структуры и/или функции белка PPAR γ , что приводит к aberrантной экспрессии генов, регулируемых данным белком. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих

процессов, пока детально не изучены, нет четкого понимания молекулярных основ влияния полиморфизмов в гене *PPARG* на функцию белкового продукта *PPAR γ* [1].

Полиморфизм rs1801282 обусловлен одонуклеотидной заменой цитозина (C) на гуанин (G) (с.34C > G) в положении 34 нуклеотидной последовательности гена *PPARG*, что приводит к замене пролина на аланин (Pro-12Ala) в 12-м положении аминокислотной последовательности полипептида *PPAR γ 2*. Данный полиморфизм является миссенс-вариантом замены в экзоне B.

В ряде исследований проведен анализ ассоциации между полиморфизмом rs1801282 и показателями нарушения обменных процессов (увеличение массы тела, изменение уровней показателей липидного профиля). Было показано, что у носителей полиморфизма rs1801282 повышены значения таких показателей, как индекс массы тела, окружность талии, общий холестерин, содержание липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижен уровень липопротеинов высокой плотности в периферической крови, что связано с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в некоторых исследованиях данные ассоциации не подтвердились, и достоверной связи мутантных генотипов с изменениями показателей обмена веществ не выявлено [2; 4].

Полиморфизм rs3856806 синонимичный вариант замены His477His, при одонуклеотидной замене с.1431C > T в экзоне 6-го гена *PPARG*. В большинстве исследований показано, что носители мутантного аллеля T имеют более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. аллель T обладает защитным потенциалом, так как у носителей данного аллеля регистрируются более низкие уровни липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина, и более высокие уровни липопротеинов высокой плотности. Однако по результатам других исследований подобных ассоциаций не найдено [4; 5].

Необходимо отметить, что данные о влиянии полиморфизмов на риск развития патологических процессов, полученные различными исследователями, противоречивы. Несоответствия и противоречия в результатах исследований по выявлению ассоциаций между полиморфизмами в генах и развитием нарушений

обменных процессов, а также риском развития сердечно-сосудистых осложнений, могут быть вызваны неоднородностью взаимодействия генетического фактора (полиморфизмы гена *PPARG*) с факторами окружающей среды и их совместного влияния на риск развития патологического процесса, т. е. разные аллели по-разному влияют на паттерны экспрессии генов в разных условиях окружающей среды. Такие показатели, как качество диеты, инсоляция, условия проживания, вредные привычки, также значительно влияют на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с разными генотипами, наравне с такими значимыми факторами, как расовые различия, этническая принадлежность и гетерогенность на популяционном уровне, которые могут выступать причиной несоответствий и противоречий в результатах исследованиях [2; 5].

Цель исследования – оценить распространенность полиморфных вариантов гена *PPARG* и выявить ассоциацию различных генотипов и аллелей с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты ($n = 231$) с установленным диагнозом «артериальная гипертензия» (АГ) в возрасте 40 лет и старше, которые находились на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. В качестве критериев включения пациентов в исследование выступали: возраст старше 40 лет; наличие установленного диагноза (артериальная гипертензия); индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м².

После клинического обследования и сбора анамнеза пациенты были распределены на две группы: основная группа ($n = 175$) – пациенты с АГ, имеющие сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе; и группа сравнения ($n = 56$) – пациенты с АГ, не имеющие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе.

Пациенты, которые были включены в исследование, подвергались объективному общеклиническому осмотру и опросу со сбором анамнеза, для оценки следующих показателей: ИМТ, сопутствующие хронические заболевания, скорость прогрессирования АГ, наличие в прошлом сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрил-

ляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)). Медиана возраста в основной группе составила 63,5 года, в группе сравнения – 59,5 лет. Гендерное распределение равновеликое.

(R – Reverse)) с применением которых проводили амплификацию фрагментов гена *PPARG*, температуры отжига праймеров (T_m), ферменты, которые использовали в ходе проведения рестрикционного анализа, приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Последовательности праймеров для амплификации, температура отжига праймеров и ферменты для рестрикционного анализа фрагментов гена *PPARG*

Ген	№ rs	T_m (°C)	Фермент	Последовательность праймера	Ссылка
<i>PPARG</i>	rs1801282	53	<i>HpaII</i>	F- CAAGCCCAGTCCTTCTGTG	[6]
				R-AGTGAAGGAATCGCTTCCG	
	rs3856806	58	<i>PspCI</i>	F-CAAGACAACCTGCTACAAGC	[7]
				R-TTCTTGTAGATCTCCTGCAG	

У пациентов проводили взятие периферической крови (объем не менее 3 мл), которую использовали в качестве биологического материала для дальнейшего исследования. Кровь забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ), содержащие цитрат натрия или ЭДТА в качестве антикоагулянта. Выделение ДНК из крови проводили с использованием набора реагентов «NucleoSpin Blood QuickPure» (Macherey-Nagel). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования («NanoDrop 1000», «Thermo Fisher Scientific») ($A_{260/280}$).

После выделения ДНК из биологического материала проводили амплификацию фрагментов гена *PPARG*. В пробирки для амплифи-

Амплификацию проводили с использованием прибора «QuantStudio™ 3» («Thermo Fisher Scientific»). Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов.

Далее проводили рестрикцию амплифицированных фрагментов с использованием ферментов: *HpaII*, *PspCI* («СибЭнзим», РФ) согласно инструкции. Анализ результатов рестрикции фрагментов гена *PPARG* проводили в 3%-ном агарозном геле методом электрофоретического анализа. Длина амплифицируемых фрагментов, варианты идентифицируемых генотипов и длина фрагментов после расщепления рестриктазами приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Длина продуктов амплификации, вариант генотипа и длина продуктов рестрикции фрагментов гена *PPARG*

Ген	Фермент	Длина продукта (п.о.)	Замена	Генотип – длина продуктов расщепления (п.о.)	Ссылка
<i>PPARG</i>	<i>HpaII</i>	296	с. 34C > G	Дикий тип (AA) – 236	[6]
				Гетерозигота (A/del) – 236, 216, 20	
				Мутантный тип (GG) – 216, 20	
	<i>PspCI</i>	200	с.1431C > T	Дикий тип (GG) – 120, 80	[7]
				Гетерозигота (CT) – 200, 120, 80	
				Мутантный тип (TT) – 200	

кации вносили 12,5 мкл мастер-микса «ArtMix Форез ДНК-полимераза» («АртБиоТех», РФ); 0,2 мкл смеси эквивалентных концентраций прямого (F) и обратного (R) праймеров; 0,7 мкл красителя для ПЦР-РВ «ZubrGreen» («Прайм-тех», РФ); 8,6 мкл деионизированной воды для ПЦР, 3 мкл выделенной ДНК. Итоговый объем амплификационной смеси составлял 25 мкл.

Последовательности специфических пар праймеров (прямого (F – Forward) и обратного

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10». Для сравнения категориальных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с оценкой различий в частотах с использованием критерия χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения.

Для сравнения исследуемых групп по частоте выявления факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ), расчет показателей проводили с использованием онлайн калькулятора medstatistic.ru.

Результаты и их обсуждение. После проведения клинического обследования пациенты с АГ и избыточной массой тела были разделены на группы на основании наличия/отсутствия в анамнезе проявлений сердечно-сосудистых осложнений: ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация), ФП, стадия ХСН по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко (табл. 3).

На следующем этапе исследования в биологическом материале пациентов проводили выявление полиморфизмов rs1801282 (с.34С > G) и rs3856806 (с.1431С > Т) в гене *PPARG*. Результаты идентификации и анализа профиля полиморфных вариантов гена *PPARG* в группах пациентов с сердечно-сосудистыми

осложнениями ($n = 175$) и без сердечно-сосудистых осложнений ($n = 56$) представлены в табл. 4.

Среди пациентов с АГ и избыточной массой тела распространенность полиморфизма rs1801282 (с.34С > G) в гене *PPARG* в составе гомозиготного и гетерозиготного генотипов составила 31,17 % ($n = 72$), а полиморфизма rs3856806 (с.1431С > Т) – 16,88 % ($n = 39$).

В ходе анализа данных в группе пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля G в составе полиморфизма rs1801282 (с.34С > G) в гене *PPARG*. Установлено, что возрастание риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля G в составе гетерозиготного CG (ОШ = 2,02 (95 % ДИ 0,68–6,31)) и мутантного гомозиготного GG (ОШ = 3,52 (95 % ДИ 1,13–7,41)) генотипов.

Таблица 3 – Распределение пациентов с АГ и избыточной массой тела по группам в зависимости от наличия/отсутствия сердечно-сосудистых осложнений ($n = 231$)

Показатель	Группа	Частота выявления	
		n	%
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС и/или ФП и/или ХСН 2А-2Б стадия)	с осложнениями	175	75,76
	без осложнений	56	24,24
ИБС	без ИБС	63	27,27
	с ИБС	168	72,73
Фибрилляция предсердий	без ФП	132	57,14
	с ФП	99	42,86
ХСН	0-1 стадия	141	61,04
	2А-2Б стадия	90	38,96

Таблица 4 – Результаты выявления полиморфных вариантов гена *PPARG* в группах пациентов с и без сердечно-сосудистых осложнений ($n = 231$)

Ген	Генотип/ Аллель	Частота выявления				Значения χ^2 , p
		Основная группа (n = 175)		Группа сравнения (n = 56)		
		n	%	n	%	
rs1801282 (с.34C > G)	Генотип	(n = 175)		(n = 56)		$\chi^2 = 3,36$, p = 0,05
	CC	115	65,71	44	78,57	
	CG	45	25,71	10	17,86	
	GG	15	8,57	2	3,57	
	Аллель	(n = 350)		(n = 112)		$\chi^2 = 3,24$, p = 0,03
	C	275	78,57	98	87,50	
	G	75	21,43	14	12,50	
rs3856806 (с.1431C > T)	Генотип	(n = 175)		(n = 56)		$\chi^2 = 3,77$, p = 0,04
	CC	153	87,43	39	69,64	
	CT	13	7,43	11	19,65	
	TT	9	5,14	6	10,71	
	Аллель	(n = 350)		(n = 112)		$\chi^2 = 5,21$, p = 0,03
	C	319	91,14	89	79,46	
	T	31	8,86	23	20,54	

В группе пациентов без сердечно-сосудистых осложнений выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля Т в составе полиморфизма rs3856806 (с.1431C > T) в гене *PPARG*. Установлено, что снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля Т в составе гетерозиготного СТ (ОШ = 2,44 (95 % ДИ 1,01–7,53)) и мутантного гомозиготного ТТ (ОШ = 2,71 (95 % ДИ 0,93–7,66)) генотипов.

Результаты, характеризующие распространенность различных генотипов и аллелей в составе полиморфизмов rs1801282 (с.34C > G) и rs3856806 (с.1431C > T) в гене *PPARG*, полученные для групп пациентов с ФП и без ФП, представлены в табл. 5.

Статистический анализ данных позволил выявить достоверное увеличение частоты мутантного аллеля G в составе полиморфизма rs1801282 (с.34C > G) в гене *PPARG* в группе пациентов с ФП. Возрастание риска ФП у па-

циентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля G в составе гетерозиготного CG (ОШ = 3,41 (95 % ДИ 1,28–9,15)) и мутантного гомозиготного GG (ОШ = 5,03 (95 % ДИ 2,01–14,01)) генотипов.

Для группы пациентов без ФП выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля Т в составе полиморфизма rs3856806 (с.1431C > T) в гене *PPARG*. Установлено, что снижение риска ФП у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля Т в составе гетерозиготного СТ (ОШ = 4,44 (95 % ДИ 1,77–12,89)) и мутантного гомозиготного ТТ (ОШ = 4,22 (95 % ДИ 1,12–10,55)) генотипов.

Результаты, характеризующие распространенность различных генотипов и аллелей в составе полиморфизмов rs1801282 (с.34C > G) и rs3856806 (с.1431C > T) в гене *PPARG* в группах пациентов с ИБС и без ИБС, представлены в табл. 6.

Таблица 5 – Результаты выявления полиморфных вариантов гена *PPARG* в группах пациентов с и без ФП ($n = 231$)

Ген	Генотип/ Аллель	Частота выявления				Значения χ^2 , p
		Пациенты без фибрилляции предсердий (n = 132)		Пациенты с фибрилляцией предсердий (n = 99)		
		n	%	n	%	
rs1801282 (с.34C > G)	Генотип	(n = 132)		(n = 99)		$\chi^2 = 8,71$, p = 0,02
	CC	105	79,55	54	54,55	
	CG	22	16,67	33	33,33	
	GG	5	3,79	12	12,12	
	Аллель	(n = 264)		(n = 198)		$\chi^2 = 6,33$, p = 0,03
	C	232	87,88	141	71,21	
G	32	12,12	57	28,79		
rs3856806 (с.1431C > T)	Генотип	(n = 132)		(n = 99)		$\chi^2 = 5,39$, p = 0,01
	CC	102	77,27	90	90,91	
	CT	18	13,64	6	6,06	
	TT	12	9,09	3	3,03	
	Аллель	(n = 264)		(n = 198)		$\chi^2 = 6,58$, p = 0,02
	C	222	84,09	186	93,94	
	T	42	15,91	12	6,06	

Таблица 6 – Результаты выявления полиморфных вариантов гена *PPARG* в группах пациентов с ИБС и без ИБС ($n = 231$)

Ген	Генотип/ Аллель	Частота выявления				Значения χ^2 , p
		Пациенты без ИБС ($n = 63$)		Пациенты с ИБС ($n = 168$)		
		n	%	n	%	
rs1801282 (с.34C > G)	Генотип	$(n = 63)$		$(n = 168)$		$\chi^2 = 5,17$, p = 0,04
	CC	49	77,78	110	65,48	
	CG	11	17,46	44	26,19	
	GG	3	4,76	14	8,33	
	Аллель	$(n = 126)$		$(n = 336)$		$\chi^2 = 5,64$, p = 0,02
	C	109	86,51	264	78,57	
	G	17	13,49	72	21,43	

Окончание табл. 6

Ген	Генотип/ Аллель	Частота выявления				Значения χ^2 , p
		Пациенты без ИБС ($n = 63$)		Пациенты с ИБС ($n = 168$)		
		n	%	n	%	
rs3856806 (c.1431C > T)	Генотип	$(n = 63)$		$(n = 168)$		$\chi^2 = 4,28$, p = 0,03
	CC	41	65,08	151	89,88	
	CT	13	20,63	11	6,55	
	TT	9	14,29	6	3,57	
	Аллель	$(n = 126)$		$(n = 336)$		$\chi^2 = 5,67$, p = 0,02
	C	95	75,39	313	93,15	
	T	31	24,61	23	6,85	

В ходе анализа данных полученных для групп пациентов с ИБС и без ИБС достоверное увеличение частоты мутантного аллеля G в составе полиморфизма rs1801282 (c.34C > G) в гене *PPARG* выявлено в группе пациентов с ИБС. Возрастание риска развития ИБС у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного

и мутантного гомозиготного TT (ОШ = 5,08 (95 % ДИ 2,16–13,72)) генотипов.

Результаты, характеризующие распространенность различных генотипов и аллелей в составе полиморфизмов rs1801282 (c.34C > G) и rs3856806 (c.1431C > T) в гене *PPARG* среди пациентов с ХСН (2А–2Б стадии) и без ХСН (0–1 стадия), представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Результаты выявления полиморфных вариантов гена *PPARG* в группах пациентов с ХСН (2А–2Б стадии) и без ХСН (0–1 стадия) (n = 231)

Ген	Генотип/ Аллель	Частота выявления				Значения χ^2 , p
		Пациенты ХСН-0-1 (n = 141)		Пациенты с ХСН-2А-2Б (n = 90)		
		n	%	n	%	
rs1801282 (с.34C > G)	Генотип	(n = 141)		(n = 90)		$\chi^2 = 4,29$, p = 0,01
	CC	112	79,43	47	52,22	
	CG	23	16,31	32	35,56	
	GG	6	4,26	11	12,22	
	Аллель	(n = 282)		(n = 180)		$\chi^2 = 7,32$, p = 0,01
	C	247	87,59	126	70,00	
	G	35	12,41	54	30,00	
rs3856806 (с.1431C > T)	Генотип	(n = 141)		(n = 90)		$\chi^2 = 4,55$, p = 0,04
	CC	108	76,59	84	93,33	
	CT	19	13,48	5	5,56	
	TT	14	9,93	1	1,11	
	Аллель	(n = 282)		(n = 180)		$\chi^2 = 6,29$, p = 0,01
	C	235	83,33	173	96,11	
	T	47	16,67	7	3,89	

аллеля G гетерозиготного CG (ОШ = 2,88 (95 % ДИ 1,03–9,54)) и мутантного гомозиготного GG (ОШ = 4,22 (95% ДИ 1,67–11,74)) генотипов.

В группе пациентов без ИБС выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля T в составе полиморфизма rs3856806 (c.1431C > T) в гене *PPARG*. Установлено, что снижение риска ИБС у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля T в составе гетерозиготного CT (ОШ = 4,44 (95 % ДИ 2,127–12,71))

Достоверное увеличение частоты мутантного аллеля G в составе полиморфизма rs1801282 (c.34C > G) в гене *PPARG* выявлено в группе пациентов с ХСН 2А–2Б стадиями. Установлено, что возрастание риска прогрессирования ХСН до 2А–2Б стадий у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля G в составе гетерозиготного CG (ОШ = 4,71 (95 % ДИ 2,65–12,27)) и мутантного гомозиготного GG (ОШ = 4,24 (95 % ДИ 2,11–12,14)) генотипов.

Для группы пациентов без ХСН (0–1 стадия) выявлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля Т в составе полиморфизма rs3856806 (с.1431C > Т) в гене *PPARG*. Установлено, что снижение риска прогрессирования ХСН до 2А–2Б стадий у пациентов с АГ и избыточной массой тела ассоциировано с носительством мутантного аллеля Т в составе гетерозиготного СТ (ОШ = 3,59 (95 % ДИ 1,22–10,58)) и мутантного гомозиготного ТТ (ОШ = 3,18 (95% ДИ 1,13–10,27)) генотипов.

Заключение. В регуляцию гомеостаза в организме вовлечены многочисленные белковые молекулы, синтез, структура и функции которых контролируются посредством многоступенчатых генных взаимодействий. Активируемый эндогенными и экзогенными лигандами ядерный рецептор PPAR γ является регулятором воспалительных и окислительно-восстановительных реакций в клетках, участвует в метаболизме глюкозы и жирных кислот. Для полиморфизмов rs1801282 (с.34C > G) и rs3856806 (с.1431C > Т), располагающихся в экзонной области гена *PPARG*, установлены ассоциации носительства мутантных аллелей с изменениями в протекании метаболических процессов, таких как обмен глюкозы и обмен жирных кислот, что делает данные генетические перестройки перспективными маркерами для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако степень ассоциации полиморфизмов *PPARG* rs1801282 и rs3856806 с наличием и выраженностью изменений показателей, характеризующих об-

мен веществ, а также с риском развития патологических процессов, зависит от комплекса факторов, в том числе от этнической, расовой, популяционной принадлежности объектов исследования, а также от средовых факторов.

В ходе исследования распространенности полиморфизмов rs1801282 и rs3856806 в гене *PPARG* у пациентов с АГ и избыточной массой тела установлена высокая частота выявления данных полиморфизмов: 31,17 % ($n = 72$) – для полиморфизма rs1801282 (с.34C > G), и 16,88 % ($n = 39$) – для полиморфизма rs3856806 (с.1431C > Т).

В группе пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями достоверно чаще встречался мутантный аллель G в составе полиморфизма rs1801282 (с.34C > G) в гене *PPARG* ($p < 0,05$). Носительство аллеля G в составе мутантного гомозиготного GG или гетерозиготного CG генотипов ассоциировано с увеличением риска развития ФП ($p < 0,05$), ИБС ($p < 0,05$), прогрессирования ХСН до стадии 2А–2Б ($p < 0,05$) у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

В группе пациентов без сердечно-сосудистых осложнений достоверно чаще встречался мутантный аллель Т в составе полиморфизма rs3856806 (с.1431C > Т) в гене *PPARG* ($p < 0,05$). Носительство аллеля Т в составе мутантного гомозиготного ТТ или гетерозиготного СТ генотипов ассоциировано со снижением риска развития ФП ($p < 0,05$), ИБС ($p < 0,05$), прогрессирования ХСН до стадии 2А–2Б ($p < 0,05$) у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

Список цитированных источников

1. Song Y. PPAR γ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease / Y. Song, S. Li, C. He // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 808929. doi: 10.3389/fcvm.2022.808929.
2. Leukotriene C4 synthase is a novel PPAR γ target gene, and leukotriene C4 and D4 activate adipogenesis through cysteinyl LT1 receptors in adipocytes / Fujimori K. [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. – 2022. – Vol. 1869(3). – P. 119203. doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119203.
3. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPAR γ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Li [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 919087. doi: 10.3389/fendo.2022.919087.
4. PPAR γ and Diabetes: Beyond the Genome and Towards Personalized Medicine / S. Cataldi [et al.] // Curr Diab Rep. – 2021. – Vol. 21(6). – P. 18. doi: 10.1007/s11892-021-01385-5.
5. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies / Q. Li [et al.] // J Cell Mol Med. – 2015. – Vol. 19(1). – P. 198–209. doi: 10.1111/jcmm.12417.

6. Sarkar P. Association of PPARG (rs1801282) genetic polymorphism and obesity with T2DM: A study on Bengalee Hindu caste population of West Bengal, India / P. Sarkar, D. Chatterjee, A.R. Bandyopadhyay // *Meta Gene*. – 2020. – Vol. 24. – P. 100662. doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100662.

7. Association of peroxisome proliferator-activated receptorgamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome / L. Dongxia [et al.] // *Circ J*. – 2008. – Vol. 72(4). – P. 551-7. doi: 10.1253/circj.72.551.

**POLYMORPHISMS IN THE *PPARG* GENE: PREVALENCE AND ASSOCIATION
WITH THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OVERWEIGHT**

Rudenkova T.V., Kostiuk S.A., Shtonda M.V., Akola T.V.

*Educational institution "Belarusian State Medical University",
Minsk, The Republic of Belarus*

During the study, a high prevalence of polymorphisms rs1801282 and rs3856806 in the *PPARG* gene was established in patients with arterial hypertension and overweight. It was found that the mutant allele G in the rs1801282 polymorphism (c.34C > G) in the *PPARG* gene is associated with an increased risk of cardiovascular complications ($p < 0.05$). Carriers of this allele have an increased risk of atrial fibrillation ($p < 0.05$), coronary heart disease ($p < 0.05$), and progression of chronic heart failure to stage 2A–2B ($p < 0.05$). It was found that the mutant allele T in the rs3856806 polymorphism (c.1431C > T) in the *PPARG* gene is associated with a reduced risk of cardiovascular complications ($p < 0.05$). Carriers of this allele have a reduced risk of developing atrial fibrillation ($p < 0.05$), coronary heart disease ($p < 0.05$), and progression of chronic heart failure to stage 2A–2B ($p < 0.05$).

Keywords: arterial hypertension; cardiovascular complications; gene; *PPARG*; polymorphism