

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52]:616.1-06-037-078.088.7

Т. В. РУДЕНКОВА, С. А. КОСТЮК, М. В. ШТОНДА, Т. В. АКОЛА

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

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

Развитие артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений ассоциированы как со средовыми факторами, так и с индивидуальными генетическими особенностями. В ходе проведенного исследования были изучены ассоциации полиморфизмов в генах *OLR1*, *ADD2*, *SOD2*, *VEGF-A*, *AGT*, *CYP3A5* с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Установлено, что присутствие мутантного Т аллеля (rs1050283) в гене *OLR1* ассоциировано с риском развития ишемической болезни сердца и риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Для мутантного Т аллеля в составе гетерозиготного генотипа GT в гене *ADD1* (rs4961) установлена ассоциация со снижением риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Полиморфизм G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* был ассоциирован со снижением риска развития всех изученных сердечно-сосудистых осложнений (фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, прогрессирование хронической сердечной недостаточности). Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволяют сформировать более четкие критерии и вклад каждого из полиморфизмов в риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, сердечно-сосудистые осложнения, полиморфизмы.

Введение. Среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), развитие сердечно-сосудистых заболеваний является одной из основных причин временной и стойкой нетрудоспособности, а также смертности. Снижение количества сердечно-сосудистых осложнений является критической составляющей стратегии ведения пациентов с АГ и актуальной задачей современного здравоохранения, выполнение которой позволит не только повысить качество оказания медицинской помощи, но также улучшить показатели прогноза и выживаемости для пациентов с данной патологией [1, 4].

Во всем мире наблюдается стойкая тенденция к увеличению количества взрослого населения, страдающего АГ. Так с 1990 по 2022 гг. количество пациентов с данной патологией увеличилось более чем в 2 раза. АГ прогрессирует с возрастом, и т.к. в развитых странах наблюдается тенденция к увеличению среднего возраста населения, то распространенность АГ и абсолютные показатели связанных с ней неблагоприятных исходов продолжают увеличиваться [9, 12, 17]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, до 54 % инсультов и 47 % случаев ишемической болезни сердца (ИБС) являются прямым следствием повышения артериального давления (АД). При этом количество пациентов с повышенным АД, которые не получают антигипертензивную лекарственную терапию, по данным различных исследований составляет от 20 до 60 % [4].

Одной из важных задач научных исследований является выявление надежных высокоспецифичных маркеров риска развития у пациентов ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых заболеваний. Быстрые темпы развития, совершенствования и внедрения в клиническую практику методов молекулярной биологии, позволили активизировать поиск новых молекулярно-генетических маркеров, рутинное определение которых способствовало бы созданию объективных критериев для оценки риска развития осложнений у пациентов с АГ.

Возникновение АГ и развитие сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений являются результатом сложного многоуровневого взаимодействия различных факторов: генетических, средовых, поведенческих и социальных. Выявление предрасполагающих факторов, в том числе и

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. К перспективным для изучения факторам относят наличие полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме, передаче клеточных сигналов, окислительно-восстановительных реакциях, пролиферации сосудов.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов в генах *OLR1*, *ADD2*, *SOD2*, *VEGF-A*, *AGT*, *CYP3A5* с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были пациенты в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом АГ и индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более, находившиеся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование были включены 79 пациентов с АГ и избыточной массой тела, медиана возраста составила 62,5 года. Распределение по гендерной принадлежности среди обследованных пациентов было равновеликое – 36 мужчин (45,57 %) и 43 женщины (54,43 %). Для выявления ассоциаций генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и исследование были включены пациенты с наличием в анамнезе таких патологических состояний как фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС): инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация (АКШ, стентирование), а также пациенты без сердечно-сосудистых осложнений.

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови. Периферическую кровь пациентов в объеме не менее 3 мл забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ). В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия. 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»).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации с применением наборов реагентов: «Набор реагентов для определения полиморфизма C1073T гена *OLR1* (rs1050283)» («Синтол», РФ), «Набор реагентов для определения полиморфизма Gly460Trp гена *ADD1* (rs4961)» («Синтол», РФ), «Набор реагентов для определения полиморфизма C47T гена *SOD2* (rs4880)» («Синтол», РФ), «Набор реагентов для определения полиморфизма C2578A гена *VEGFA* (rs699947)» («Синтол», РФ), «Набор реагентов для выявления полиморфизма Thr174Met в гене *AGT*» («Литех», РФ), «Набор реагентов для выявления полиморфизма 6986 G>A в гене *CYP3A5*» («Литех», РФ). Амплификацию проводили на приборе «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10». Для категориальных признаков статистический анализ проводили с помощью критерия χ^2 -Пирсона. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения.

Результаты и их обсуждение. После клинического обследования пациентов на основании наличия/отсутствия таких проявлений сердечно-сосудистых осложнений как ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация), ФП, стадия ХСН по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, пациенты были разделены на группы (таблица 1).

Табл. 1. Результаты распределения пациентов по группам в зависимости от наличия осложнений АГ (n=79)

Показатель	Группа	Частота выявления	
		n	%
Сердечно-сосудистые осложнения	с осложнениями	53	67,09
	без осложнений	26	32,91
ИБС	без ИБС	28	35,44
	с ИБС	51	64,56
ФП	без ФП	45	56,96
	с ФП	34	43,04
ХСН	стадия 0-1	50	63,29
	стадия 2А-2Б	29	36,71

В образцах ДНК, выделенной из крови пациентов, проводили определение полиморфизмов генов *OLR1* (C1073T, rs1050283), *ADD1* (Gly460Trp, rs4961), *SOD2* (C47T, rs4880), *VEGFA* (C2578A,

rs699947), *CYP3A5* (G6986A, rs776746), *AGT* (Thr174Met, C3389T, rs4762). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов и аллелей среди обследованных пациентов, представлены в таблице 2.

Табл. 2. Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (*OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *CYP3A5*, *AGT*) у пациентов с АГ и избыточной массой тела (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака	
		n	%
<i>OLR1</i>	CC	26	32,91
	CT	27	34,18
	TT	26	32,91
	C	79	50,00
	T	79	50,00
<i>ADD1</i>	GG	58	73,42
	GT	19	24,05
	TT	2	2,53
	G	135	85,44
	T	23	14,56
<i>SOD2</i>	CC	28	35,44
	CT	28	35,44
	TT	23	29,11
	C	84	53,16
	T	74	46,84
<i>VEGFA</i>	CC	20	25,32
	CA	41	51,90
	AA	18	22,78
	C	81	51,27
	A	77	48,73
<i>AGT</i>	CC	45	56,96
	CT	30	37,97
	TT	4	5,06
	C	120	75,95
	T	38	24,05
<i>CYP3A5</i>	GG	53	67,09
	GA	14	17,72
	AA	12	15,19
	G	120	75,95
	A	38	24,05

У обследованных пациентов с АГ и избыточной массой тела в ходе идентификации полиморфных вариантов для генов *ADD1*, *CYP3A5*, *AGT* было установлено доминирование диких аллелей (более 75 %) и диких геновариантов (более 50 %); для генов *OLR1* и *SOD2* 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 анализа полученных данных проводили выявление ассоциаций полиморфизмов в генах-кандидатах (*OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *CYP3A5*, *AGT*) с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела. В группах 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 ($\chi^2=17,28$, $p<0,001$) (таблица 3). Необходимо отметить, что мутантный аллель и мутантный геновариант AA достоверно чаще встречались у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений.

Табл. 3. Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (*OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *CYP3A5*, *AGT*) в группах пациентов с и без сердечно-сосудистых осложнений (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53)		Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений (n=26)		
		n	%	n	%	
OLR1	CC	14	26,42	12	46,15	$\chi^2=3,08, p=0,21$
	CT	20	37,74	7	26,92	
	TT	19	35,85	7	26,92	
	C	48	45,28	31	59,62	$\chi^2=3,55, p=0,06$
	T	58	54,72	21	40,38	
ADD1	GG	39	73,58	19	73,08	$\chi^2=0,28, p=0,87$
	GT	13	24,53	6	23,08	
	TT	1	1,89	1	3,85	
	G	91	85,85	44	84,62	$\chi^2=0,19, p=0,91$
	T	15	14,15	8	15,38	
SOD2	CC	16	30,19	12	46,15	$\chi^2=2,56, p=0,28$
	CT	19	35,85	9	34,62	
	TT	18	33,96	5	19,23	
	C	51	48,11	33	63,46	$\chi^2=3,30, p=0,069$
	T	55	51,89	19	36,54	
VEGFA	CC	15	28,30	5	19,23	$\chi^2=0,88, p=0,64$
	CA	27	50,94	14	53,85	
	AA	11	20,75	7	26,92	
	C	57	53,77	24	46,15	$\chi^2=1,29, p=0,26$
	A	49	46,23	28	53,85	
AGT	CC	28	52,83	17	65,38	$\chi^2=1,13, p=0,57$
	CT	22	41,51	8	30,77	
	TT	3	5,66	1	3,85	
	C	78	73,58	42	80,77	$\chi^2=1,32, p=0,38$
	T	28	26,42	10	19,23	
CYP3A5	GG	43	81,13	10	38,46	$\chi^2=14,49, p=0,001$
	GA	5	9,43	9	34,62	
	AA	5	9,43	7	26,92	
	G	91	85,85	29	55,77	$\chi^2=17,28, p<0,001$

Для других изученных полиморфизмов в генах *OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *AGT* не было выявлено достоверных отличий распространенности различных геновариантов в группах пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями и без сердечно-сосудистых осложнений ($p>0,05$).

Среди пациентов с фибрилляцией предсердий (n=34) и без фибрилляции предсердий (n=45) с применением критерия χ^2 -Пирсона для гена *CYP3A5* также 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 ($\chi^2=7,65$, $p=0,006$) (таблица 4). Мутантный аллель A достоверно чаще встречался у пациентов без фибрилляции предсердий, доминирующим геновариантом у пациентов данной группы был гетерозиготный GA-генотип.

Табл. 4. Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (*OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *CYP3A5*, *AGT*) в группах пациентов с и без фибрилляции предсердий (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2 , p
		Пациенты без фибрилляции предсердий (n=45)		Пациенты с фибрилляцией предсердий (n=34)		
		п	%	п	%	
OLR1	CC	16	35,56	10	29,41	$\chi^2=0,51$, $p=0,77$
	CT	14	31,11	13	38,24	
	TT	15	33,33	11	32,35	
	C	46	51,11	33	48,53	$\chi^2=0,35$, $p=0,86$
	T	44	48,89	35	51,47	

Продолжение таблицы 4

ADD1	GG	33	73,33	25	73,53	$\chi^2=0,046, p=0,98$
	GT	11	24,44	8	23,53	
	TT	1	2,22	1	2,94	
	G	77	85,56	58	85,29	$\chi^2=0,033, p=0,98$
	T	13	14,44	10	14,71	
SOD2	CC	17	37,78	11	32,35	$\chi^2=1,11, p=0,58$
	CT	17	37,78	11	32,35	
	TT	11	24,44	12	35,29	
	C	51	56,67	33	48,53	$\chi^2=1,24, p=0,61$
	T	39	43,33	35	51,47	
VEGFA	CC	9	20,00	11	32,35	$\chi^2=1,32, p=0,52$
	CA	26	57,78	15	44,12	
	AA	10	22,22	8	23,53	
	C	44	48,89	37	54,41	$\chi^2=0,62, p=0,43$
	A	46	51,11	31	45,59	
AGT	CC	26	57,78	19	55,88	$\chi^2=0,09, p=0,96$
	CT	17	37,78	13	38,24	
	TT	2	4,44	2	5,88	
	C	69	76,67	51	75,00	$\chi^2=0,11, p=0,87$
	T	21	23,33	17	25,00	
CYP3A5	GG	24	53,33	29	85,29	$\chi^2=10,77, p=0,005$
	GA	13	28,89	1	2,94	
	AA	8	17,78	4	11,76	
	G	61	67,78	59	86,76	$\chi^2=7,65, p=0,006$
	A	29	32,22	9	13,24	

При изучении частоты встречаемости полиморфизмов в других генах-кандидатах *OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *AGT* не было выявлено достоверных отличий в распространенности различных геновариантов в группах пациентов с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции предсердий ($p>0,05$).

Анализ результатов полученных для групп пациентов с ИБС ($n=51$) и без ИБС ($n=28$) позволил установить наличие статистически значимого увеличения частоты выявления мутантного аллеля Т в гене *OLR1* у пациентов, страдающих ИБС ($\chi^2=3,98, p=0,046$) (таблица 5).

Табл. 5. Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (*OLR1*, *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *CYP3A5*, *AGT*) в группах пациентов с ИБС и без ИБС ($n=79$)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2, p
		Пациенты без ИБС, (n=28)		Пациенты с ИБС, (n=51)		
		n	%	n	%	
OLR1	CC	13	46,43	13	25,49	$\chi^2=3,62, p=0,16$
	CT	8	28,57	19	37,25	
	TT	7	25,00	19	37,25	
	C	34	60,71	45	44,12	$\chi^2=3,98, p=0,046$
	T	22	39,29	57	55,88	
ADD1	GG	19	67,86	39	76,47	$\chi^2=0,74, p=0,69$
	GT	8	28,57	11	21,57	
	TT	1	3,57	1	1,96	
	G	46	82,14	89	87,25	$\chi^2=0,58, p=0,71$
	T	10	17,86	13	12,75	
SOD2	CC	12	42,86	16	31,37	$\chi^2=1,55, p=0,46$
	CT	10	35,71	18	35,29	
	TT	6	21,43	17	33,33	
	C	34	60,71	50	49,02	$\chi^2=0,96, p=0,32$
	T	22	39,29	52	50,98	
VEGFA	CC	5	17,86	15	29,41	$\chi^2=1,28, p=0,53$
	CA	16	57,14	25	49,02	
	AA	7	25,00	11	21,57	
	C	26	46,43	55	53,92	$\chi^2=1,07, p=0,38$
	A	30	53,57	47	46,08	

Продолжение таблицы 5

AGT	CC	17	60,71	28	54,90	$\chi^2=0,36, p=0,84$
	CT	10	35,71	20	39,22	
	TT	1	3,57	3	5,88	
	C	44	78,57	76	74,51	$\chi^2=0,99, p=0,52$
	T	12	21,43	26	25,49	
CYP3A5	GG	12	42,86	41	80,39	$\chi^2=11,63, p=0,003$
	GA	9	32,14	5	9,80	
	AA	7	25,00	5	9,80	
	G	33	58,93	87	85,29	$\chi^2=13,76, p<0,001$
	A	23	41,07	15	14,71	

Для гена *CYP3A5* было выявлено достоверное увеличение распространенности мутантного (А) аллеля ($\chi^2=13,76, p<0,001$) в группе пациентов без ИБС. Частота выявления мутантного АА и гетерозиготного GA генотипов, также была достоверно выше в группе пациентов без ИБС ($\chi^2=11,63, p=0,003$). При изучении полиморфизмов в генах *ADD1*, *SOD2*, *VEGFA*, *AGT* не было выявлено достоверных отличий в распространенности различных геновариантов в группах пациентов с ИБС и без ИБС ($p>0,05$).

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 (С) и мутантного (Т) аллелей ($\chi^2=6,97, p=0,008$) в гене *OLR1* (таблица 6). Увеличение частоты мутантного аллеля было зафиксировано для пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии.

Табл. 6. Результаты выявления полиморфных вариантов гена *OLR1* у пациентов с АГ и избыточной массой тела в подгруппах с ХСН 2А-2Б стадии и ХСН 0-1 стадии (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2, p
		Пациенты ХСН-0-1 (n=50)		Пациенты с ХСН-2А-2Б (n=29)		
		n	%	n	%	
OLR1	CC	21	42,00	5	17,24	$\chi^2=5,58, p=0,06$
	CT	16	32,00	11	37,93	
	TT	13	26,00	13	44,83	
	C	58	58,00	21	36,21	$\chi^2=6,97, p=0,008$
	T	42	42,00	37	63,79	
ADD1	GG	33	66,00	25	86,21	$\chi^2=4,18, p=0,12$
	GT	15	30,00	4	13,79	
	TT	2	4,00	0	0,00	
	G	81	81,00	54	93,10	$\chi^2=4,32, p=0,038$
	T	19	19,00	4	6,90	
SOD2	CC	16	32,00	12	41,38	$\chi^2=0,74, p=0,69$
	CT	19	38,00	9	31,03	
	TT	15	30,00	8	27,59	
	C	51	51,00	33	56,90	$\chi^2=1,21, p=0,64$
	T	49	49,00	25	43,10	
VEGFA	CC	12	24,00	8	27,59	$\chi^2=2,44, p=0,29$
	CA	29	58,00	12	41,38	
	AA	9	18,00	9	31,03	
	C	53	53,00	28	48,28	$\chi^2=0,97, p=0,45$
	A	47	47,00	30	51,72	
AGT	CC	30	60,00	15	51,72	$\chi^2=0,67, p=0,72$
	CT	18	36,00	12	41,38	
	TT	2	4,00	2	6,90	
	C	78	78,00	42	72,41	$\chi^2=1,14, p=0,32$
	T	22	22,00	16	27,59	
CYP3A5	GG	30	60,00	23	79,31	$\chi^2=3,49, p=0,17$
	GA	10	20,00	4	13,79	
	AA	10	20,00	2	6,90	
	G	70	70,00	50	86,21	$\chi^2=5,28, p=0,022$
	A	30	30,00	8	13,79	

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 А в группе пациентов с ХСН 0-1 стадии.

Ген *OLR1* кодирует принадлежащий к суперсемейству лектинов С-типа рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Регуляция активности данного гена происходит посредством сигнального пути циклического АМФ. Кодированный белок связывает, интернализует и расщепляет окисленные ЛПНП, а также принимает участие в регуляции Fas-индуцированного апоптоза [16, 18]. Еще одним видом биологической активности окисленных ЛПНП является формирование эндотелиальной дисфункции при их связывании с рецептором *OLR1* в эндотелиальных клетках, что приводит к активации выработки молекул адгезии лейкоцитов, хемокинов, эндотелина-1 и супероксидного аниона, а также уменьшает высвобождение оксида азота. Структура и уровень экспрессии рецептора *OLR1* оказывают непосредственное влияние на активность прогрессирования процесса атерогенеза. В свою очередь, атеросклероз является фундаментальным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [3].

В ходе проведенного исследования среди пациентов с АГ и избыточной массой тела в ходе идентификации полиморфизма C1073T (rs1050283) в гене *OLR1* было выявлено достоверное увеличение частоты мутантного Т аллеля у пациентов с ИБС ($\chi^2=3,98$, $p=0,046$) и у пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии ($\chi^2=6,97$, $p=0,008$). Таким образом, для пациентов, являющихся носителями мутантного аллеля в гене *OLR1* возрастает риска развития данных патологических состояний.

Аддуцины – семейство белков цитоскелета, кодируемых тремя генами (*ADD1* – α -субъединица, *ADD2* – β -субъединица и *ADD3* – γ -субъединица). Аддуцин представляет собой гетеродимерный белок, обладающий высоким сродством к Ca^{2+} /кальмодулину, являющийся субстратом для протеинкиназ А и С, участвующий в межклеточном контакте, передаче сигналов и транспорте ионов через клеточную мембрану [2, 8].

В 1997 году Cusi и соавт. впервые описали генетический вариант, при котором замена одного нуклеотида (G1378T) в гене α -аддуцина 1 (*ADD1*), приводила к замене аминокислоты глицина (Gly) на триптофан (Trp) в 460 положении (Gly460Trp). Было установлено, что такая модификация аминокислотной последовательности (Gly460Trp) изменяет транспорт ионов, приводя к увеличению активности Na^+/K^+ -АТФазы, усилению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и повышению АД [1].

Результаты изучения ассоциации полиморфизма гена *ADD1* с повышенным риском развития АГ не однозначны, так в ряде исследований была выявлена достоверная связь между присутствием мутантного аллеля Т в гене *ADD1* и развитием АГ [9, 13], однако, в других исследованиях результаты были противоположными [5, 11].

У пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, при идентификации полиморфизма G1378T (Gly460Trp, rs4961) в гене *ADD1* было выявлено достоверное увеличение частоты мутантного Т аллеля у пациентов с отсутствием ХСН или ХСН 1 стадии, увеличение частоты мутантного аллеля в данной группе пациентов происходило за счет увеличения частоты гетерозиготного генотипа GT. Вероятно данный геновариант (GT) способен оказывать протективное действие и способствовать снижению риска прогрессирования ХСН.

Ген *CYP3A5* является частью кластера генов цитохрома P450 на хромосоме 7q21.1. Однонуклеотидный полиморфизм G6986A (rs776746) в интроне 3 гена *CYP3A5* имеет функциональное значение, т.к. оказывает влияние на сплайсинг транскриптов, этот геновариант известен как *CYP3A5*3* [13–15].

Этот ген кодирует белок, входящий в состав членов суперсемейства ферментов цитохрома P450, которые катализируют реакции метаболизма ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, а также процессы синтеза холестерина, стероидов и других липидов. Белок *CYP3A5* участвует в метаболизме лекарственных средств, стероидных гормонов, таких как тестостерон и прогестерон. Полиморфизм G6986A в гене *CYP3A5* приводит к aberrantному сплайсингу мРНК и, как следствие, к синтезу нефункционального белка. Соответственно, носители двойного мутантного аллеля AA являются плохими метаболизаторами субстратов фермента *CYP3A5*, носители гетерозиготного аллеля GA являются промежуточными метаболизаторами, а пациенты с диким генотипом GG являются нормальными метаболизаторами. По данным литературных источников этот полиморфизм связан с АГ и нестабильностью атеросклеротических бляшек среди представителей азиатской популяции [6, 7, 10]

В ходе проведенного исследования у пациентов с АГ и избыточной массой тела мутантный аллель полиморфизма G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* был ассоциирован со снижением риска развития как сердечно-сосудистых осложнений в целом ($\chi^2=17,28$, $p<0,001$), так и отдельно по каждому виду осложнений: фибрилляция предсердий ($\chi^2=7,65$ $p=0,006$), ИБС ($\chi^2=13,76$, $p<0,001$), ХСН 2А-2Б стадий ($\chi^2=5,28$, $p=0,022$). Увеличение частоты мутантного аллеля и мутантного (АА) и гетерозиготного (GA) геновариантов у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений, можно рассматривать, как протективное влияние мутантных аллелей гена *CYP3A5* на риск возникновения и прогрессирования таких патологических состояний как фибрилляция предсердий, ИБС, ХСН 2А-2Б стадий, у пациентов с АГ и избыточной массой тела, за счет снижения активности фермента, обеспечивающего метаболизм лекарственных средств и более длительного поддержания их терапевтических концентраций в организме пациентов.

Заключение. АГ относят к многофакторным заболеваниям, которые ассоциированы как с наследственными, так и со средовыми факторами. Для оценки вклада в развитие и прогрессирование заболевания индивидуальных генетических особенностей (полиморфизмов, мутаций и др.) проводятся активные исследования. При этом все исследователи, изучающие генетические маркеры АГ и сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на ее фоне, подчеркивают, что эти ассоциации могут различаться в разных этнических группах, поэтому необходимо проводить исследования генетических особенностей в конкретной популяции перед установлением факторов риска для возникновения и прогрессирования заболевания и его осложнений.

В результате анализа данных, полученных с использованием биологического материала пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, 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. Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволят сформировать более четкие критерии и вклад каждого из них в риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература:

- [1] Cusi D., Barlassina C., Azzani T. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension // *Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1353–1357.
- [2] Gonzalez-Fernandez E, Fan L, Wang S, et al. The adducin saga: pleiotropic genomic targets for precision medicine in human hypertension-vascular, renal, and cognitive diseases // *Physiol Genomics*. 2022. Vol. 54. N. 2. P. 58–70.
- [3] Guo X., Xiang Y., Yang H., Yu L., Peng X., Guo R. Association of the LOX-1 rs1050283 Polymorphism with Risk for Atherosclerotic Cerebral Infarction and its Effect on sLOX-1 and LOX-1 Expression in a Chinese Population // *J Atheroscler Thromb*. 2017. Vol. 24. N 6. P. 572–582.
- [4] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [Электронный ресурс], дата доступа 09.04.2024
- [5] Ishikawa K., Katsuya T., Sato N. No association between α -adducin 460 polymorphism and essential hypertension in a Japanese population // *American Journal of Hypertension*. 1998. Vol. 11. P. 502–506.
- [6] Kreutz R., Zuurman M., Kain S. The role of the cytochrome P450 3A5 enzyme for blood pressure regulation in the general Caucasian population // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005. Vol. 15. P. 831–837
- [7] Kuehl P., Zhang J., Lin Y. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression // *Nat Genet*. 2001. Vol. 27. N. 4. P. 383–391.
- [8] Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries // *Circulation*. 2016. Vol. 134. p. 441–450.
- [9] Nakamura Y., Tabara Y., Miki T. Both angiotensinogen M235T and α -adducin G460W polymorphisms are associated with hypertension in the Japanese population // *Journal of Human Hypertension*. 2007. Vol. 21. P. 253–255.
- [10] Naushad R., Arif H., Yogesh K.C. Association between urinary 6 β -hydroxycortisol/cortisol ratio and CYP3A5 genotypes in a normotensive population // *Exp Ther Med*. 2013. Vol. 5. N. 2. P. 527–532.
- [11] Ramu P., Umamaheswaran G., Shewade D. G. Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: a meta-analysis on hypertension risk // *Indian Journal of Human Genetics*. 2010. Vol. 16. P. 8–15.
- [12] Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 // *Circulation*. 2015. Vol. 132. P. 1667–1678.
- [13] Soualmia H., Ben Romdhane A., Midani F. Alpha adducin G460T variant is a risk factor for hypertension in tunisian population // *Clinical Laboratory*. 2016. Vol. 62. N. 5. P. 765–770.

- [14]Shao M., Mao Y., Hong Q., Jin X., Cai H., Yi X. CYP metabolic pathway related gene polymorphism increases the risk of embolic and atherothrombotic stroke and vulnerable carotid plaque in southeast China // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2023 Vol. 32. N. 8. P. 107195.
- [15]Tanaka R., Suzuki Y., Watanabe H. Association of CYP3A5 polymorphisms and parathyroid hormone with blood level of tacrolimus in patients with end-stage renal disease // Clin Transl Sci. 2021. Vol. 14. N. 5P. 2034-2042.
- [16]Tatsuguchi M., Furutani M., Hinagata J. Oxidized LDL receptor gene (OLR1) is associated with the risk of myocardial infarction, // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2003. Vol. 303, N. 1. P. 247–250.
- [17]Zhou B., Perel P., Mensah G.A. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // Nat Rev Cardiol. 2021. Vol. 18. P. 785–802.
- [18]Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. №. 1. С. 37–48.

T. V. RUDENKOVA, S. A. KOSTIUK, M. V. SHTONDA, T. V. AKOLA

MOLECULAR GENETIC MARKERS ASSOCIATED WITH THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OVERWEIGHT

Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Summary

The development of arterial hypertension and cardiovascular complications are associated with both environmental factors and individual genetic characteristics. The study examined associations of polymorphisms in the *OLR1*, *ADD2*, *SOD2*, *VEGF-A*, *AGT*, *CYP3A5* genes with the risk of cardiovascular complications evolution in patients with arterial hypertension and overweight. It has been established that the presence of the mutant T allele (rs1050283) in the *OLR1* gene is associated with the risk of developing coronary heart disease and the risk of chronic heart failure progression. For the mutant T allele as part of the heterozygous GT genotype in the *ADD1* gene (rs4961), an association with a reduced risk of progression of chronic heart failure was established. Polymorphism G6986A (rs776746) in the *CYP3A5* gene was associated with a reduced risk of developing all studied cardiovascular complications (atrial fibrillation, coronary heart disease, progression of chronic heart failure). Further studies on a larger sample of patients will allow us to formulate more clear criteria and the contribution of each polymorphism to the risk of developing cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and overweight.

Key words: arterial hypertension, overweight, cardiovascular complications, polymorphisms.