

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.В. Арутюнян¹, Н.В. Дроботья², А.А. Пироженко², В.В. Калтыкова²

¹ ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить перспективность использования генетического тестирования для раннего выявления больных артериальной гипертонией (АГ) с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). **Материал и методы:** обследовано 100 больных АГ, которые были разделены на две группы: больные с АГ без ИБС (62%, 62 чел.) и больные АГ с ИБС (38%, 38 чел.). Всем больным был выполнен стандартный объём диагностических процедур, а также молекулярно-генетическое исследование. **Результаты:** выявлена специфичность носительства полиморфизма генов у коморбидных больных. Для больных с АГ и ИБС характерным является наличие генотипа СС и аллели С гена NOS3 ($p=0,040$ и $p=0,035$), в то время как генотип ТТ полиморфного маркера Т-786С гена NOS3 характерен для больных с изолированной АГ. **Заключение:** исследование генетических аспектов коморбидности является теоретически важным для понимания механизмов её формирования. С практической точки зрения ценной является возможность использовать современных генетических подходов для раннего скрининга больных АГ с высоким риском развития кардиальной коморбидной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Арутюнян Л.В., Дроботья Н.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Особенности полиморфизма генов у коморбидных больных с АГ и ИБС. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(4):60-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

Контактное лицо: Наталья Викторовна Дроботья, drobotya@yandex.ru

FEATURES OF GENE POLYMORPHISM IN COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

L.V. Arutyunyan¹, N.V. Drobotya², A.A. Pirozhenko², V.V. Kaltukova²

¹ Regional clinical hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the prospects of using genetic testing for early detection of patients with arterial hypertension (AH) with a high risk of developing coronary heart disease (IHD). **Material and methods:** we examined 100 patients with hypertension, who were divided into 2 groups: patients with hypertension without ischemic heart disease (62%, 62 people) and patients with hypertension with ischemic heart disease (38%, 38 people). All patients underwent a standard volume of diagnostic procedures, as well as molecular genetic research. **Results:** the specificity of the carriage of gene polymorphism was revealed, depending on the presence of isolated AH or AH in combination with IHD in patients. Patients with AH and IHD are characterized by the presence of the CC genotype and the C allele of the NOS3 gene ($p = 0,040$ and $p = 0,035$), while the TT genotype of the T-786C polymorphic marker of the NOS3 gene is characteristic of patients with isolated AH. **Conclusion:** the study of the genetic aspects of comorbidity is theoretically important for understanding the mechanisms of its formation. From a practical point of view, the opportunity to use modern genetic approaches for early screening of hypertensive patients with a high risk of developing cardiac comorbid pathology is valuable.

Keywords: arterial hypertension, gene polymorphism, coronary heart disease

For citation: Arutyunyan L.V., Drobotya N.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V. Features of gene polymorphism in comorbid patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(4):60-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

Corresponding author: Natalia V. Drobotya, drobotya@yandex.ru

Введение

Одной из отличительных особенностей артериальной гипертензии (АГ) является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий [1, 2].

Повышенное АД и другие факторы риска (ФР) лежат в основе классического сердечно-сосудистого континуума, впервые описанного V. Dzau, E. Braunwald, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в ССС от воздействия ФР через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [3].

Важно отметить, что, по данным многочисленных исследований, существует патогенетическая связь между двумя лидирующими заболеваниями – АГ и ИБС. Интересные данные получены в исследовании международного регистра REACH, в котором показано, что АГ у больных ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена [4]. Обоснованно, что наличие у больного сочетания этих заболеваний существенно ухудшает его прогноз, поскольку приводит к более быстрому развитию и прогрессированию ХСН [5]. Соответственно, одним из важных вопросов в определении тактики ведения больного АГ является вопрос о том, насколько велик риск присоединения ИБС у конкретного больного АГ.

В настоящее время существенное внимание исследователей уделяется изучению молекулярно-генетических основ функционирования ССС при различных заболеваниях [6–12], что позволяет рассматривать возможность использования генетического исследования с целью выявления взаимосвязи определенных генов-кандидатов с риском развития ИБС на фоне АГ.

Многочисленные работы, посвященные изучению ассоциации полиморфизма генов с ССЗ, демонстрируют взаимосвязь полиморфизма определенных генов с риском развития и прогрессирования АГ и ИБС [13–15]. Прогностическое значение полиморфизма определенных генов, ассоциированных с ССЗ, должно найти более активное применение в клинической практике современного врача.

Цель исследования – выявление возможности использования генетического тестирования для раннего выявления прогностически неблагоприятной категории

больных АГ с высоким риском коморбидности по ИБС.

Материалы и методы

Обследовано 100 больных АГ, которые были разделены на две группы: больные с АГ без ИБС (62%, 62 чел.) вошли в первую группу, больные АГ с ИБС (38%, 38 чел.) – во вторую. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» в период с 2013 по 2017 гг.

Нами были изучены связи полиморфизма 9-ти основных вариантов генов, участвующих в патогенезе изолированной АГ и в сочетании с ИБС. Генетическое тестирование проводили на детектирующем амплификаторе ДТ-96, предназначенный для осуществления исследований ДНК методом полимеразной цепной реакции, с определением результатов в режиме реального времени.

Критерии включения в первую группу – возраст 30–75 лет, наличие подтвержденной АГ, давность АГ не менее 5-ти лет, отсутствие симптоматической АГ. Критерии включения во вторую группу – документально подтвержденная ИБС. Критерии исключения – нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или инсульт, клапанные пороки сердца, наличие выраженной патологией печени в анамнезе и тяжёлых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Путём оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга определяли правильность распределения частот аллелей и генотипов в исследуемой выборке, а также распределения генотипов по отношению к популяции. В выборках больных и здоровых для сравнения распределений частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 Пирсона. Сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Использовались общепринятые уровни значимости.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Подписано информационное согласие всех участников до включения в исследование.

Таблица 1

Характеристика частот встречаемости полиморфных генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС

Ген	Больные с АГ без ИБС n=62		Больные с АГ и ИБС n=38		p
	Нет мутации	Гетерозигота или гомозигота	Нет мутации	Гетерозигота или гомозигота	
ADD1 G1378T	50 (80,64)	12 (19,36)	36 (94,73)	2 (5,26)	0,087
AGT T704C	16 (25,80)	46 (74,19)	5 (13,16)	33 (86,84)	0,13
AGT C521T	53 (85,48)	9 (14,52)	31 (81,58)	7 (18,42)	0,48
AGTR1 A1166C	41 (66,13)	21 (33,87)	25 (65,78)	13 (34,21)	0,13
AGTR2 G1675A	22 (35,48)	40 (64,52)	12 (31,58)	26 (68,42)	0,76
CYP11B2 C-344T	18 (29,03)	44 (70,97)	13 (34,21)	25 (65,79)	0,71
GNB3 C825T	19 (30,64)	43 (69,35)	10 (26,32)	28 (73,68)	0,93
NOS3 T-786C	32 (51,61)	30 (48,38)	10 (26,32)	28 (73,68)	0,040
NOS3 G894T	51 (82,26)	11 (17,74)	28 (73,68)	10 (26,32)	0,28

Результаты

Изучены взаимосвязи полиморфизма 9-ти основных вариантов генов, участвующих в патогенезе изолированной АГ и в сочетании с ИБС, таких как альфа аддуцин ADD1 (G1378T); ангиотензиноген AGT (T704C), AGT (C521T); рецептор ангиотензина II типа 1 AGTR1 (A1166C); рецептор ангиотензина II типа 2 AGTR2 (G1675A); альдостерон синтазы CYP11B2 (C-344T); b-субъединица 3 G белка GNB3 (C825T) и эндотелиальной NO-синтазы NOS3 (T-786C), NOS3 (G894T).

Характеристика частот встречаемости полиморфных генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС представлена в табл. 1.

При изучении частоты встречаемости изучаемых генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС статистически достоверные различия получены для полиморфизма T-786C гена NOS3, который статистически значимо чаще встречался у больных с коморбидной патологией (табл. 1.). Как следует из результатов, приведённых в табл. 1, нами установлена специфичность носительства полиморфизма генов в зависимости от наличия у больных изолированной АГ или АГ в сочетании с ИБС.

Характеристика частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-786 C гена NOS3 в сравниваемых группах продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма Т-786С гена NO3S у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС

Показатель	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
1	2	3	4	5	6
Больные с АГ без ИБС	32(51,61)	19 (30,65)	11 (17,74)	83(66,93)	41(33,06)
Больные с АГ и ИБС	10(26,32)	17(44,74)	11(28,95)	37(48,68)	39(51,32)
χ^2 , p	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,002	$\chi^2 = 1,3$ p = 0,269	$\chi^2 = 6,9$ p = 0,040	$\chi^2 = 5,98$ p = 0,035	
ОШ [ДИ]	2,278 [1,509-3,347]	0,602 [0,317-1,123]	7,333 [0,904-50,476]	5,242 [1,568-15,224]	

Для больных с коморбидной кардиальной патологией характерным является наличие генотипа СС и аллели С по полиморфизму гена NO3S ($p=0,040$ и $p=0,035$), в то время как генотип ТТ данного полиморфного гена характерен для больных с изолированной АГ ($p=0,002$) (табл. 2).

В соответствии с нашими расчетными статистическими данными носительство аллели С полиморфизма Т-786 С гена NO3S в 5 раз повышает риск развития ИБС у пациентов с АГ (ОШ=5,242, $p=0,035$).

Обсуждение

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на значительную роль генетических факторов в развитии и прогрессировании ССЗ [16,17]. Полученные в ходе нашего исследования результаты расширяют эти представления, демонстрируя наличие статистически достоверных связей между полиморфизмом конкретных генов и риском развития коморбидной кардиальной патологии. С нашей точки зрения, генетическое тестирование, доступное для современной клинической практики, может быть успеш-

но использовано для выявления больных АГ с высоким риском развития ИБС по мере прогрессирования заболевания, что позволит клиницисту своевременно выработать оптимальную тактику их ведения.

Заключение

Полученные результаты устанавливают связь между особенностями полиморфизма генов и риском развития ИБС у больных АГ.

Получены статистически значимые различия в частоте встречаемости полиморфизма Т-786 С гена NO3S у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС, что свидетельствует об участии генетических механизмов в процессах, связанных с развитием и прогрессированием ССЗ. Генетическое тестирование возможно использовать для раннего выявления прогностически неблагоприятной категории больных АГ с высоким риском развития коморбидной кардиальной патологии, для более ранней и активной профилактики ССЗ у носителей определенных генотипов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22 (5):432–440. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
2. Каретникова В. Н., Зверева Т. Н., Барбараш О. Л. Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе. *Медицинский алфавит*. 2019;2 (30):6–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30 (405)-6-11
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121 (4Pt 1):1244–63. DOI: 10.1016/0002-8703 (91)90694-d.
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295 (2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
5. Сумин А. Н., Корок Е. В., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. Ко-

- морбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13 (5):622–629. DOI: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–622–629.
- Чернявина А. И., Суровцева М. В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1 (153):43–50. DOI: 10.15829/1560–4071–2018–1–43–50
 - Хохлов А. Л., Поздняков Н. О., Мирошников А. Е., Царева И. Н., Поздняков С. О. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с ИБС. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;3 (29):53–58. DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–3–53–58.
 - Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р. Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (10):76–84. DOI: 10.15829/1560–4071–2017–10–76–84.
 - Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58 (4S):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2448.
 - Муслимова Э. Ф. Ассоциация полиморфизмов генов NOS3 и ITGB3 с риском развития ишемической болезни сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31 (2):22–25. DOI: 10.29001/2073–8552–2016–31–2–22–25.
 - Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А., Калтыкова В. В. Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (5):3911. DOI: 10.15829/1560–4071–2020–3911.
 - Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А. А., Калтыкова В. В. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1 (2):22–27. DOI: doi.org/10.21886/2712–8156–2020–1–2–22–27.
 - Акопян А. А., Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Есакова А. П., Орлова Я. А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (4):333–338. DOI: 10.37586/2686–8636–4–2020–333–338.
 - Mazaheri M, Karimian M, Behjati M, Raygan F, Hosseinzadeh Colagar A. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: A case-control study and a computational analysis. *Ir J Med Sci*. 2017;186 (4):921–928. DOI: 10.1007/s11845–017–1601–4.
 - Abouelfath R., Habbal R., Laaraj A., Khay K., Harraka M., Nadifi S. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. *Gene*. 2018;658:178–83. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.028.
 - Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С. Ассоциация полиморфизма 4a/4b 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58 (S4):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2448.
 - Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносос М. И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59 (7S):31–39. DOI: 10.18087/cardio.2598.

Информация об авторах

Арутюнян Лиана Варужановна, врач кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000–0001–6245–0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.ru

Дроботья Наталья Викторовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000–0002–6373–1615, e-mail: drobotya@yandex.ru

Пироженко Анна Александровна, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000–0002–2571–4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com

Калтыкова Валентина Владимировна, доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000–0003–2081–7790, e-mail: valentinavladka@yandex.ru

Information about the authors

Liana V. Arutyunyan, Regional clinical hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000–0001–6245–0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.ru

Natalya V. Drobotya, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000–0002–6373–1615, e-mail: drobotya@yandex.ru

Anna A. Pirozhenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000–0002–2571–4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com

Valentina V. Kaltukova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000–0003–2081–7790, e-mail: valentinavladka@yandex.ru

Получено / Received: 30.10.2021

Принято к печати / Accepted: 09.11.2021