

© Коллектив авторов, 2020

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ С ХАРАКТЕРОМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.В. Дроботя¹, Л.В. Арутюнян², А.А. Пироженко¹, В.В. Калтыкова¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

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

Цель: оценить связь полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии, с показателями, отражающими состояние органов-мишеней в группе больных артериальной гипертензией. **Материалы и методы:** обследовано 100 больных артериальной гипертензией, которым был выполнен стандартный объем диагностических процедур, а также молекулярно-генетическое исследование. **Результаты:** у больных выявлены статистически значимые связи полиморфизма генов AGTR2, GNB3 и NOS3 с гипертрофией левого желудочка, полиморфизма генов CYP11B2 и NOS3 с диастолической дисфункцией левого желудочка, полиморфизма гена NOS3 с повышенной жесткостью сосудистой стенки ($p < 0,05$). **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о том, что больные артериальной гипертензией представляют собой генетически гетерогенную группу с точки зрения связи конкретного полиморфизма генов с показателями, характеризующими состояние органов-мишеней. Использование генетических подходов представляется перспективным для раннего скрининга больных артериальной гипертензией, относящихся к группе повышенного риска, с целью своевременного обеспечения эффективной органопroteкции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, органы-мишени.

Для цитирования: Дроботя 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.

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

RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISM WITH THE NATURE OF TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.V. Drobotya¹, L.V. Arutyunyan², A.A. Pirozhenko¹, V.V. Kaltukova¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

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

Objective: to assess the relationship of polymorphism of the main genes involved in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) with indicators reflecting the state of target organs in the group of patients with arterial hypertension. **Material and methods:** we examined 100 patients with arterial hypertension who underwent standard diagnostic procedures, as well as molecular genetic research. **Results:** in patients with arterial hypertension statistically significant associations of AGTR2, GNB3, and NOS3 gene polymorphism with left ventricular hypertrophy, CYP11B2 and NOS3 gene polymorphism with left ventricular diastolic dysfunction, and NOS3 gene polymorphism with increased vascular wall stiffness were found ($p < 0.05$). **Conclusions:** the results of the study indicate that patients with arterial hypertension are a genetically heterogeneous group in terms of the relationship of specific gene polymorphism with indicators that characterize the state of target organs. The use of genetic approaches is promising for early screening of patients with arterial hypertension, belonging to the high-risk group, in order to ensure timely and effective organoprotection.

Keywords: arterial hypertension, gene polymorphism, target organs.

For citation: Droboty N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V. Relationship of gene polymorphism with the nature of target organ damage in patients with arterial hypertension. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(2):22-27.

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

Введение

Одной из ведущих причин высокой смертности населения от основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), доля которых в структуре общей смертности колеблется в диапазоне 30 – 50 % [1], является артериальная гипертензия (АГ), которая по-прежнему остается серьезной проблемой современной кардиологии.

Содержащиеся в доступной литературе сведения свидетельствуют о несомненной клинической значимости изучения полиморфизма генов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с точки зрения возможности стратификации риска развития ССО на основании генетического тестирования [2-4].

Как известно, характерным для АГ является поражение органов-мишеней (ПОМ). Данная аббревиатура в последних европейских рекомендациях по ведению больных с АГ [5] была изменена на ПООГ (поражение органов, обусловленное гипертензией), что подчеркивает, что изменения в органах-мишеней обусловлены хроническим повышением артериального давления (АД), а не какими-либо другими причинами. В национальных клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» [6] определены показатели, отражающие ПОМ, которые имеют доказанное самостоятельное прогностическое значение в развитии и прогрессировании АГ. К ним относится ряд показателей суточного мониторирования АД (СМАД), жесткости сосудистой стенки (скорость пульсовой волны — СПВ), параметры гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и другие. Очевидно, что наличие ПОМ существенно повышает риск ССО и ухудшает прогноз у больных АГ. В этой связи установление возможной связи полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, характеризующими состояние ПОМ, может представлять не только теоретический, но и несомненный практический интерес, способствуя повышению точности стратификации риска и прогноза у больных АГ.

Цель исследования — выявление возможной связи полиморфизма генов с характером ПОМ у больных АГ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 100 больных АГ. Объектом исследования явилась популяционная выборка неродственных индивидов, длительно проживающих на территории Ростова-на-Дону и Ростовской области. Медиана возраста пациентов составила 56 [32;73] лет, средняя длительность заболевания соответствовала 7,8 [1;30] лет. Все паци-

енты проходили стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» в период с 2013 по 2017 гг.

В комплекс обязательного обследования были включены ЭКГ, суточное мониторирование АД (на аппарате «BPlab», «Петр Телегин», Нижний Новгород), эхокардиография (на приборе «Acuson-128 X» фирмы «Acuson Corporation», США), оценка ригидности сосудистой стенки (с помощью прибора PulseTrace PCA 2, Великобритания). Всем больным также проводили молекулярно-генетическое исследование по определению девяти вариантов полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе АГ: альфа аддукцина (ADD1), ангиотензиногена (AGT), рецептор ангиотензина II типа 1 (AGTR1), рецептор ангиотензина II типа 2 (AGTR2), альдостерон синтазы (CYP11B2), b-субъединицы 3 G белка (GNB3) и эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), которое выполняли на амплификаторе ДТ 96 производство ДНК-технологии (Россия). Способом определения вариантов полиморфизма генов являлась полимеразно-цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА или ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Критериями включения в основную группу являлись возраст 30 – 75 лет, наличие подтвержденной АГ, давность АГ не менее одного года, отсутствие симптоматической АГ.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, клапанные пороки сердца, наличие выраженной патологии печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Правильность распределения частот генотипов в исследуемой выборке по отношению к популяции определяли путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Использовались общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Для проведения данного исследования было получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование все участники подписывали информированное согласие.

Результаты

В процессе настоящего исследования было установлено, что для больных АГ, проживающих в Ростовской области, характерно наличие пяти основных вариантов полиморфизма генов, участвующих в патогенезе данного заболевания — AGT, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3.

Согласно рекомендациям ESH/ESC (2018) и национальным клиническим рекомендациям (2020), одним из ведущих диагностических критериев ГЛЖ является ИММЛЖ (у мужчин — $> 115 \text{ г/м}^2$, у женщин — $> 95 \text{ г/м}^2$). Учитывая тот факт, что в значительной степени ИММЛЖ зависит от пола, предпринята попытка изучить взаимосвязь изучаемых генов с показателями ИММЛЖ с учетом гендерных особенностей.

В табл. 1 представлена частота распределения аллелей и генотипов генов AGTR2, GNB3, NOS3, ассоциированных с повышенным показателем ИММЛЖ у женщин.

Как следует из таблицы 1, у женщин с АГ установлена значимая связь генотипов AA полиморфизма G1675A AGTR2, TT полиморфизма C-786T GNB3 и CC полиморфизма T-786C гена NOS3 с повышенными показателями ИММЛЖ ($>95 \text{ г/м}^2$).

В отличие от больных АГ женского пола, у больных мужского пола нами не была выявлена связь ИММЛЖ с изучаемыми полиморфными маркерами.

Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) является одним из патогенетических механизмов

прогрессирования АГ, сопряженного с ухудшением прогноза больных ввиду высокой вероятности развития хронической сердечной недостаточности. В связи с этим особый интерес представляет изучение связи ДДЛЖ с полиморфизмом изучаемых генов в группе больных АГ.

Для оценки ДДЛЖ рассчитывали общепринятые показатели трансмитрального кровотока, такие как максимальная скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с), максимальная скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ (А, м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс). Критериями ДДЛЖ гипертрофического (ригидного) типа (I тип) считали снижение Е/А < 1 , повышение IVRT $> 80 \text{ мс}$; псевдонормального типа (II тип) — IVRT $< 60 \text{ мс}$, Е/А $> 1,0$, но $< 2,0$; рестриктивного типа (III тип) — IVRT $< 60 \text{ мс}$, Е/А $> 2,0$.

Анализ показателей трансмитрального кровотока выявил нарушения ДФЛЖ у 72 % больных АГ. Для обследованного контингента больных была характерна диастолическая дисфункция гипертрофического типа (I типа).

В таблице 2 представлена частота распределения аллелей и генотипов генов CYP11B2, NOS3, ассоциированных с ДДЛЖ.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о наличии статистически значимой связи генотипа -344ТТ полиморфизма

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов генов AGTR2, GNB3, NOS3 -786 в зависимости от наличия и отсутствия ГЛЖ у женщин

Ген/ полиморфизм	Генотип /аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p (χ²)
		ИММЛЖ>95г/м² (n=46)		ИММЛЖ<95 г/м² (n=19)		
		n	%	n	%	
AGTR2 G1675A	GG	14	30,43	8	42,11	0,563(1,23)
	GA	13	28,26	5	26,32	0,652 (1,48)
	AA	19	41,30	6	31,58	0,026 (5,9)
	G	41	44,57	21	55,26	0,568 (1,2)
	A	51	55,43	17	44,74	
GNB3 C-825T	CC	10	21,74	5	26,32	0,622 (1,21)
	CT	19	41,30	11	57,61	0,593 (1,56)
	TT	17	36,96	3	15,79	0,018 (6,5)
	C	39	42,39	21	57,61	0,452 (1,8)
	T	53	57,61	17	44,74	
NOS3 T-786C	TT	17	36,96	9	53,57	0,034 (4,11)
	TC	19	41,30	4	39,29	0,78 (1,1)
	CC	10	21,74	6	7,14	0,012 (9,8)
	T	53	57,61	22	57,89	0,756 (1,7)
	C	39	42,39	16	42,11	

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов генов CYP11B2, NOS3 -786 у больных АГ с наличием и отсутствием ДДЛЖ

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p (χ²)
		Больные с ДДЛЖ n = 72		Больные без ДДЛЖ n = 28		
		n	%	n	%	
CYP11B2 C-344T	CC	23	31,94	8	28,57	0,632 (1,11)
	CT	31	43,05	19	67,86	0,0069 (6,8)
	TT	18	25,00	1	3,57	0,0023 (9,5)
	C	77	53,47	35	62,5	0,0535 (1,5)
	T	67	46,53	21	37,5	
NOS3 T-786C	TT	27	37,50	15	53,57	0,034 (6,11)
	TC	25	34,72	11	39,29	0,63 (2,1)
	CC	20	27,78	2	7,14	0,022 (6,9)
	T	79	54,89	41	73,21	0,0026 (9,7)
	C	65	45,14	15	26,79	

C-344T гена CYP11B2, генотипа CC и аллели -786C полиморфизма T-786C NOS3 с ДДЛЖ у больных АГ, оцениваемой по показателям транзитрального кровотока.

В настоящее время сосудистая стенка рассматривается в качестве одного из основных органов-мишеней гипертензивного процесса, а повышение ее жесткости является высоковероятным предиктором макрососудистых осложнений при АГ, в частности, инсульта. Была проанализирована связь жесткости сосудистой стенки, оцениваемая по показателю СПВ с полиморфизмом изучаемых генов.

Согласно последним рекомендациям ESH/ESC (2018) по ведению больных с АГ и национальным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», за верхнюю границу нормы СПВ принимали 10 м/с.

В табл. 3 представлена частота распределения аллелей и генотипов гена NOS3, ассоциированного с повышенной СПВ.

Полученные результаты позволяют выявить высокий уровень статистической связи генотипа TC и аллели 86C гена NOS3 с повышенной жесткостью сосудистой стенки, в то время как

аллель -786T данного гена, встречается достоверно чаще у лиц с нормальными значениями СПВ.

Таким образом, анализ результатов, полученных в рамках данного исследования, позволил выявить наличие связи наиболее значимых полиморфных генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, характеризующими ПОМ.

Обсуждение

Анализ характера и объема ПОМ позволяет стратифицировать риск ССО у больных АГ. В соответствии с современной классификацией рисков у больных АГ, приведенной в последних европейских и национальных рекомендациях, даже изолированное поражение миокарда ЛЖ при сравнительно невысокой степени повышения АД позволяет отнести больного к категории высокого риска.

С другой стороны, первоочередность поражения конкретного органа-мишени во многом предопределяет дальнейшее течение АГ. Так, наличие у больного ГЛЖ повышает риск последующего развития ИБС в силу объективных гемоди-

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T-786C гена NOS3 у больных АГ с нормальными и повышенными значениями СПВ

Показатель	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)	
	TT	TC	CC	T	C
СПВ>10м/с	3 (8,33)	22(61,11)	11 (30,56)	28(38,88)	44(61,11)
СПВ<10м/с	36(70,59)	10(19,61)	5(9,80)	82(80,39)	20(19,60)
χ^2 , p	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,00124	$\chi^2 = 9,9$ p = 0,00001	$\chi^2 = 5,9$ p = 0,0123	$\chi^2 = 6,98$ p = 0,00001	

намических и биомеханических причин, ДДЛЖ с высокой долей вероятности сопряжена с формированием диастолической хронической сердечной недостаточности, а повышение жесткости сосудистой стенки ассоциировано с высоким риском инсульта, который является основной причиной инвалидизации и смертности больных АГ.

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на значительную роль наследственных факторов в развитии и прогрессировании АГ [7-9]. Полученные результаты расширяют эти представления, демонстрируя наличие статистически значимых связей между полиморфизмом генов, участвующих в патогенезе АГ, и ПОМ. Представляется важным факт связи полиморфизма определенного гена или их комбинаций с конкретным показателем ПОМ, поскольку он свидетельствует о возможной генетической предрасположенности раннего вовлечения того или иного органа-мишени в патологический гипертензивный процесс. Генетическое тестирование, проведенное в отсутствие клинической манифестации ПОМ, может позво-

лить спрогнозировать «сценарий» дальнейшего течения АГ, что, в свою очередь, позволит выработать оптимальную тактику органопротективной терапии с целью снижения риска ССО.

Заключение

У больных АГ установлены статистически значимые связи полиморфизма генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, отражающими ГЛЖ, ДДЛЖ, повышенную жесткость сосудистой стенки, что свидетельствует об участии генетических механизмов в процессах, связанных с развитием ПОМ. С этих позиций генетическое тестирование может рассматриваться как перспективный подход, способствующий повышению точности прогноза развития ССО у больных АГ на этапе субклинического ПОМ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):4-10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000110>.
2. Соколова Н.А., Даньшова М.С., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Смоляков Ю.Н. Ассоциация генных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. *Кардиология*. 2018; 58(3):13-19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10093>.
3. Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сергеев Т.Н., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов I/D и T-786C генов ACE и NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология*. 2016;9(56):5-10. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.9.5-10>.
4. 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(54):4-9. <https://doi.org/10.18087/cardio.2448>.
5. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143-228. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>.
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
7. Iio C., Ogimoto A., Nagai T., Suzuki J., Inoue K., Nishimura K., et al. Association Between Genetic Variation in the SCN 10A Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Int Heart J*. 2015;56(4):421-427. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-411>.
8. Бушуева О.Ю., Иванов В.П., Рыжаева В.Н., Пономаренко И.В., Чурнов М.И., Полоников А.В. Ассоциация полиморфизма -844G>A гена каталазы с повышенным риском развития артериальной гипертензии у курильщиков. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):50-54. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688950-54>.
9. Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурнов М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59(75):31-39. <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>.

Информация об авторах

Дроботя 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.

Арутюнян Лиана Варужановна, врач кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая

Information about the authors

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

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

Anna A. Pirozhenko, Rostov State Medical University;

больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0001-6245-0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.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. ORCID 0000-0003-2081-7790, e-mail: valentinavladka@yandex.ru.

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.