

Руденкова Т.В., Костюк С.А., Полуян О.С., Лямцева А.К., Штонда М.В., Акола Т.В.
**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОФИЛЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.
Минск, Республика Беларусь

Развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы является одним из распространенных осложнений артериальной гипертензии (АГ). Выявление генетических маркеров, которые могли бы служить критерием для оценки риска развития подобных осложнений, является актуальным направлением научных исследований, как в области разработки новых подходов к профилактике основного заболевания и его осложнений, так и в области определения новых подходов к персонализированной терапии, с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик каждого пациента.

Целью исследования: было изучение распространенности полиморфизмов в генах *OLR1*, *SOD2*, *ADD2*, *AGT*, *VEGF-A*, *ADRB2*, *CYP3A5*, *GNB3* у пациентов, страдающих АГ и имеющих сердечно-сосудистые заболевания.

Материал и методы: в научное исследование был включен 181 пациент в возрасте старше 40 лет, у которых был установлен диагноз АГ, а индекс массы тела (ИМТ) составлял более 25 кг/м². В анамнезе у пациентов регистрировали наличие таких патологических состояний как фибрилляция предсердий (ФП), ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Выделение ДНК из периферической крови пациентов проводили с использованием набора реагентов «NucleoSpin Blood QuickPure» (Macherey-Nagel). При амплификации использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов генов *OLR1* (C1073T, rs1050283), *ADD1* (Gly460Trp, rs4961), *SOD2* (C47T, rs4880), *VEGFA* (C2578A, rs699947), *ADRB2* (A46G, rs1042713; и C79G, rs1042714), *GNB3* (C825T, rs5443) производства «Синтол» (РФ), а также *CYP3A5* (G6986A, rs776746) и *AGT* (Thr174Met, C3389T, rs4762) производства «Литех» (РФ). Статистический анализ полученных данных проводили с применением критерия χ^2 -Пирсона («Statistica 10»).

Результаты и обсуждение: по результатам клинического обследования пациентов, в зависимости от наличия/отсутствия у них в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений (ФП, ИБС, ХСН), разделили на группы: пациенты без ФП (n=103) и с ФП (n=78); пациенты без ИБС (n=64) и пациенты с ИБС (n=117); пациенты без ХСН (0-1 стадия) (n=115) и с ХСН (2А-2Б стадия) (n=66).

Среди групп пациентов без ФП (n=103) и с ФП (n=78) для полиморфизма G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* было установлено наличие достоверных различий частоты

выявления дикого (AA), гетерозиготного (GA) и мутантного (GG) геновариантов ($\chi^2=11,28$, $p=0,004$), а также дикого (G) и мутантного (A) аллелей ($\chi^2=9,25$ $p=0,005$). При этом частота выявления мутантного аллеля А была достоверно выше среди пациентов без ФП. Для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене *ADRB2* также были выявлены статистически значимые различия в частоте выявления дикого (C) и мутантного (G) аллелей ($\chi^2=5,95$, $p=0,035$), с достоверно большей частотой выявления мутантного аллеля у пациентов без ФП, чем у пациентов с ФП.

В ходе анализа данных, которые были получены в группах пациентов без ИБС (n=64) и с ИБС (n=117), для полиморфизма C1073T (rs1050283) в гене *OLR1* были выявлены статистически достоверные отличия по распространенности мутантного аллеля Т, увеличение частоты которого было зафиксировано в группе пациентов с диагнозом ИБС ($\chi^2=5,36$, $p=0,042$). В группе пациентов без ИБС для полиморфизма G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* было выявлено достоверное увеличение распространенности мутантного (А) аллеля ($\chi^2=14,01$, $p<0,001$) в сравнении с аналогичным показателем в группе пациентов с ИБС. Также у пациентов без ИБС при изучении данного полиморфизма было установлено достоверное увеличение частоты мутантного (AA) и гетерозиготного (GA) генотипов ($\chi^2=12,51$, $p=0,0036$).

Среди пациентов в группах без ХСН (n=115) и с ХСН (n=66), было установлено наличие статистически значимых различий для полиморфизма C1073T (rs1050283) в гене *OLR1* по частоте выявления дикого (C) и мутантного (Т) аллелей ($\chi^2=5,88$, $p=0,009$), с достоверно более высокой частотой мутантного аллеля среди пациентов с ХСН. Для полиморфизмов G1378T (Gly460Trp, rs4961) в гене *ADD1* и G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* было установлено достоверное увеличение частоты мутантных аллелей в группе пациентов без ХСН ($\chi^2=4,11$, $p=0,042$ и $\chi^2=6,24$, $p=0,033$, соответственно).

Заключение и выводы: на основании анализа, полученных в ходе исследования данных по распространенности полиморфизмов в генах *OLR1* (C1073T, rs1050283), *ADD1* (Gly460Trp, rs4961), *SOD2* (C47T, rs4880), *VEGFA* (C2578A, rs699947), *ADRB2* (A46G, rs1042713; и C79G, rs1042714), *GNB3* (C825T, rs5443), *CYP3A5* (G6986A, rs776746) и *AGT* (Thr174Met, C3389T, rs4762) у пациентов с АГ и избыточной массой тела, установлено, что присутствие мутантного Т аллеля в гене *OLR1* (C1073T, rs1050283) ассоциировано с увеличением у данных пациентов риска развития ИБС и риска прогрессирования ХСН. Для ряда изученных полиморфизмов установлена протективная роль мутантных аллелей, т.к. в ходе исследований была выявлена ассоциация мутантных аллелей со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ и избыточной массой тела: для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене *ADRB2* – снижение риска развития ФП; для

полиморфизма G1378T (Gly460Trp, rs4961) в гене *ADD1* – снижение риска прогрессирования ХСН; для полиморфизма G6986A (rs776746) в гене *CYP3A5* – снижение риска развития всех изученных осложнений (ФП, ИБС, ХСН). Для остальных изученных полиморфизмов не было выявлено достоверных отличий в распространенности различных геновариантов и аллелей в группах пациентов с осложнениями и без ($p>0,05$).