

Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределением аллелей и генотипов полиморфных маркеров G894T (Glu298Asp) и T-786C гена NOS3 среди больных, проживающих в Ростовской области

Н.В. Дроботья¹, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики (drobotya@yandex.ru);

Л.В. Арутюнян¹, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики;

А.А. Пироженко¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии;

В.В. Калтыкова¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики;

Э.Ш. Гусейнова¹, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики.

¹Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29)

Цель. Выявить связь полиморфных маркеров G894T (Glu298Asp) и T-786C гена NOS3 с особенностями течения артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты клинических наблюдений и проведенных исследований у 100 больных АГ, проживающих в Ростовской области. Среди обследованных мужчин было 35 (35 %), женщин 65 (65 %). Средний возраст больных составил $53,9 \pm 1,7$ лет. Проведен анализ влияния полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) на особенности течения АГ у данной группы больных. Молекулярно-генетическое исследование по определению основных вариантов полиморфизма генов проводили на амплификаторе ДТ 96 (производство «ДНК-Технология», Россия). Способом определения вариантов полиморфизма генов являлась полимеразно-цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.

Результаты. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфного маркера T-786C гена NOS3, оказалось, что носительство генотипа -786CC данного гена ассоциировано сотягощенным семейным анамнезом, генотип -786TC и аллель -786C гена NOS3 встречались чаще у пациентов с ранним началом АГ. Получены результаты, позволяющие выявить тенденцию к более высокой частоте встречаемости генотипа TC и аллели -786C гена NOS3 у больных АГ с повышенной жесткостью сосудистой стенки, в то время как аллель -786T данного гена встречается достоверно чаще у лиц с нормальными значениями скорости пульсовой волны.

Заключение. Генетическое тестирование больных АГ представляется перспективным для раннего выявления прогностически неблагоприятной категории больных АГ, что может быть использовано для более рационального подхода к методам профилактики и подбора терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, ген NOS3.

Features of the course of arterial hypertension associated with the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers G894T (Glu 298 Asp) and T-786C of the NOS3 gene among patients living in the Rostov region

N.V. Drobotya¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics (drobotya@yandex.ru);

L.V. Arutyunyan¹, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics;

A.A. Pirozhenko¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy;

V.V. Kaltukova¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics;

E.Sh. Guseynova¹, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (344022, Rostov-on-Don, lane Nakhichevan, 29)

Aim. To identify associations of polymorphic markers G894T (Glu298Asp) and T-786C of the NOS3 gene with the course of arterial hypertension (AH). To identify associations of polymorphic markers G894T (Glu298Asp) and T-786C of the NOS3 gene with the course of arterial hypertension (AH).

Materials and methods. Clinical observations and specially conducted studies of 100 patients with hypertension living in the Rostov region were analyzed. Among the examined there were 35 (35 %) men and 65 (65 %) women. The average age of the patients was 53.9 ± 1.7 years. The influence of polymorphism of the endothelial NO synthase gene (NOS3) on the course of hypertension in this group of patients was analyzed. A molecular genetic study to determine the main variants of gene polymorphism was carried out using a DT 96 amplifier produced by DNA technology (Russia). The method for determining gene polymorphism variants was a polymerase chain reaction with real-time detection of results. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10 application package.

Results. When comparing the frequencies of genotypes and alleles of the T-786C polymorphic marker of the NOS3 gene, it turned out that carriage of the -786CC genotype of this gene is associated with a family history; the -786TC genotype and the -786C allele of the NOS3 gene were more common in patients with early onset hypertension. Results were obtained that revealed a tendency towards a higher frequency of occurrence of the TC genotype and the 86C allele of the NOS3 gene in patients with hypertension with increased vascular wall stiffness, while the -786T allele of this gene is significantly more common in individuals with normal PWV values.

Conclusion. Genetic testing of patients with hypertension seems promising for the early identification of a prognostically unfavorable category of patients with hypertension, which can be used for a more rational approach to methods of prevention and selection of therapy.

Keywords: arterial hypertension, genetic polymorphism, NOS3 gene.

Введение

Несмотря на всеобщие усилия по профилактике и лечению артериальной гипертензии (АГ), в настоящее время она остается одним из ведущих факторов риска (ФР) смертности населения от основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. В России доля смертей от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе АГ, традиционно остается самой высокой среди всех причин смерти [2]. Истоки изучения АГ берут начало с середины XIX века, и за этот период, несмотря на появление эффективных препаратов для ее лечения, влияющих в том числе на прогноз, распространенность заболевания неуклонно увеличивается, что обуславливает все более возрастающую актуальность данной проблемы [3].

Заинтересованность современных исследователей проблемой генетических полиморфизмов открывает широкие перспективы в переосмыслении и более глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования большинства известных болезней, в том числе и АГ [4–7]. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют, что уровень артериального давления (АД) зависит как от кардиоваскулярных и средовых факторов, так и от генетических маркеров, влияющих на индивидуальный риск развития данной патологии [8–10].

Неудачные попытки целого ряда исследователей связать развитие АГ с полиморфизмом какого-либо одного гена привели к пониманию важной роли различных генных ассоциаций в формировании

наследственной предрасположенности к этому заболеванию [11]. Известно, что важную роль в патогенезе АГ играет функциональное состояние эндотелия. Эндотелиальная дисфункция при АГ характеризуется нарушением синтеза оксида азота (NO) — мощного эндотелиального релаксирующего фактора, который участвует в регуляции сосудистого тонуса, в процессах тромбообразования и атерогенезе [12]. Синтез оксида азота в эндотелии обеспечивает эндотелиальная NO-синтаза. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее изученным и значимым является ген эндотелиальной NO-синтетазы (NOS3), расположенный в локусе 7q36.1. Обнаружено несколько полиморфных участков гена NOS3. Клинически значимым является полиморфизм, проявляющийся заменой азотистого основания гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894, что приводит к замене глутамина аспарагином в 298 позиции самого фермента (Glu298Asp) и тимина (T) на цитозин (C) в позиции -786 последовательности ДНК гена NOS3.

Исходя из вышеизложенного, цель исследования состояла в изучении ассоциации полиморфных маркеров G894T (Glu298Asp) и T-786C гена NOS3 с особенностями течения АГ у больных, проживающих в Ростовской области.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного клинического, инструментального и лабораторного исследования 100 больных АГ, проживающих в

Ростовской области. Среди обследованных мужчин было 35 (35 %), женщин 65 (65 %). Средний возраст больных составил $53,9 \pm 1,7$ лет; продолжительность АГ — 5 лет и более. Диагноз АГ, степень, стадия и группа сердечно-сосудистого риска установлена на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению АГ. Критерием исключения являлась вторичная АГ. Комплекс стандартного обследования больных включал электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца и почек (прибор «Acuson-128X» фирмы Acuson Corporation», США), суточное мониторирование АД (прибор «Врлаб», Россия), определение основных биохимических показателей крови, оценку величины скорости пульсовой волны (СПВ) методом объемной сфигмографии (прибор «VaSera-1000» фирмы «Fukuda Denshi», Япония).

Определение полиморфизма генов осуществлялось на амплификаторе ДТ 96 (производство «ДНК-Технология», Россия) на основании полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени. В результате исследования определяли 9 вариантов однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs) — ADD1 (G1378T), AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (G1675A), CYP11B2 (C344T), GNB (C825T), NOS3 (T-786C), NOS3 (G894T). Из генов-кандидатов, ответственных за патогенез АГ, хорошо изучены гены, кодирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (PAAC): AGT (T704C), AGT (C521T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (G1675A), CYP11B2 (C344T), в связи с чем в качестве гена кандидата особый интерес для нас представил один из менее изученных генов, ген NOS3 (G894T (Glu298Asp) и T-786C), кодирующий NO-синтазу, который обеспечивает синтез оксида азота, мощного эндотелиального релаксирующего фактора.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, подписано информационное согласие всех участников до включения в исследование.

Результаты и обсуждение

Оценка семейного анамнеза больных АГ, включенных в исследование, с помощью стандартного опросника ВОЗ «Семейный анамнез» позволил установить, что подавляющее число пациентов (65 %) имели отягощенный семейный анамнез по АГ. При сравнении больных с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом оказалось, что больные с отягощенной по АГ наследственностью на момент обследования были сравнительно моложе ($51 \pm 2,5$ лет и $59,6 \pm 3,0$ лет, соответственно, $p = 0,03$). Дебют АГ отмечался у данных больных в более молодом возрасте, чем у больных с неотягощенным анамнезом ($40,8 \pm 1,8$ лет и $54,6 \pm 2,3$ лет, соответственно, $p = 0,004$). В группе больных с отягощенным семейным анамнезом была выше доля больных с АГ 3 степени (73 % и 23 %, соответственно, $p = 0,04$).

При анализе частоты встречаемости полиморфного маркера T-786C гена NOS3 оказалось, что у больных АГ с отягощенным семейным анамнезом достоверно выше частота встречаемости данного гена (соответственно, 65 % и 35 %, $p = 0,0098$).

Нами также был проведен анализ частоты встречаемости гена NOS3 у больных с ранним началом АГ. Под ранним дебютом АГ рассматривали возникновение заболевания в возрасте менее 45 лет. Пациенты с ранним началом АГ к моменту обследования имели большую длительность заболевания 9,5 (1; 20) лет и 5,7 (1; 12) лет, ($p = 0,01$), данная группа больных чаще имела отягощенный семейный анамнез (82 % и 18 %, $p = 0,002$).

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфного гена NOS3 T-786C у больных с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом представлена в табл. 1.

Согласно данным, приведенным в табл. 1, с наследственной отягощенностью был ассоциирован генотип -786CC гена NOS3 ($\chi^2 = 10,45$; $p = 0,0098$).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей изучаемого гена между пациентами с ранним и поздним началом АГ представлен в табл. 2.

Таблица 1. Частота распределения генотипов и аллелей полиморфного гена NOS3 T-786C у больных с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом

Frequency of distribution of genotypes and alleles of the NOS3 T-786C polymorphic gene in patients with burdened and unencumbered family history

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p (χ2)
		Семейный анамнез не отягощен (n = 34)		Семейный анамнез отягощен (n = 66)		
		n	%	n	%	
NOS3 T-786C	ТТ	11	32,35	31	46,97	0,0098 (10,45)
	ТС	19	55,88	17	25,76	
	СС	4	11,76	18	27,27*	
	Т	41	60,29	79	59,85	0.20 (0,54)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий.

Таблица 2. Частота распределения генотипов и аллелей гена NOS3 у больных АГ с ранним и поздним началом заболевания

Frequency of distribution of genotypes and alleles of the NOS3 gene in patients with hypertension with early and late onset of the disease

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p(χ²)
		Позднее начало (n = 39)		Раннее начало (n = 61)		
		n	%	n	%	
NOS3 T-786C	ТТ	10	25,64	32	52,46	0,026 (5,78)
	TC	18	46,15*	18	29,51	
	CC	11	28,21	11	18,03	
	T	38	48,71	82	67,21	0,012(9,45)
	C	40	51,28*	40	32,78	
NOS3 G894T	GG	30	76,92	49	80,33	0,38 (0,59)
	GT	8	20,51	12	19,67	
	TT	1	2,56	0	0,00	
	G	68	87,17	110	90,16	0.80 (0,05)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий.

Полученные результаты позволили выявить тенденцию в ассоциации генотипа -786ТС и аллеля -786С гена NOS3 ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,026$ и $\chi^2 = 9,45$; $p = 0,012$, соответственно) с поздним началом АГ.

У больных АГ высокая степень риска развития ССО зависит не только от уровня АД, приверженности к антигипертензивной терапии, но и от воздействия комплекса неблагоприятных модифицируемых факторов риска, к которым относятся: несбалансированное питание, повышенное потребление поваренной соли, малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, стресс. Под воздействием факторов риска запускается каскад определенных механизмов, играющих значимую роль в развитии

и прогрессировании АГ. В то же время в рамках данного исследования нами не было установлено достоверной связи полиморфизма гена NOS3 с модифицируемыми факторами риска развития АГ.

При изучении особенностей ассоциации полиморфизма изучаемого гена с характером поражения органов-мишеней выявлена связь гена NOS3 с повышенными показателями индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у женщин, с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) и с повышенной жесткостью сосудистой стенки ($p < 0,05$) у всех больных АГ, независимо от пола. Следует подчеркнуть, что особый интерес в настоящее время вызывает оценка жесткости сосудистой

Таблица 3. Характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов у больных артериальной гипертензией с повышенными и нормальными значениями скорости пульсовой волны (СПВ)

Characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the candidate genes under study in patients with arterial hypertension with elevated and normal values of pulse wave velocity

Ген/ полиморфизм	Генотип аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p(χ²)
		СПВ >10 м/с (n = 36)		СПВ <10 (n = 51)		
		n	%	n	%	
NOS3 T-786C	T	38	52,77	48	47,05	0,00001 (9,9)
	TT	3	8,33	36	70,59	
	TC	22	61,11*	10	19,61	
	CC	11	30,56	5	9,80	0,00001 (6,9)
	T	28	38,88	82	80,39*	
	C	44	61,11*	20	19,60	
NOS3 G894T	GG	27	75,00	42	82,35	0,34 (0,59)
	GT	8	22,22	9	17,65	
	TT	1	2,78	0	0,00	
	G	62	86,11	93	91,17	0,43 (0,75)

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий.

стенки, поскольку повышенная жесткость и, соответственно, увеличение биологического возраста сосудов рассматриваются в качестве показателей, позволяющих стратифицировать риск возникновения ССЗ и ССО [13]. Таким образом, при изучении частоты встречаемости полиморфизмов генов у пациентов сравниваемых подгрупп нами выявлены различия для полиморфизма T-786C гена NOS3 ($p = 0,00001$) в зависимости от величины СПВ.

Характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-786C гена NOS3 у больных АГ с нормальными и повышенными значениями СПВ представлена в табл. 3.

Получены результаты, позволяющие выявить тенденцию к более высокой частоте встречаемости генотипа TC и аллели -786C гена NOS3 у больных АГ с повышенной жесткостью сосудистой стенки, в то время как аллель -786T данного гена встречается достоверно чаще у лиц с нормальными значениями СПВ (табл. 3).

Таким образом, исследование генетического полиморфизма при АГ представляется перспективным для прогнозирования и установления групп повышенного риска развития АГ и ее осложнений, что в свою очередь обеспечит более рациональный подход к методам профилактики и выбору индивидуализированной терапии.

Выводы

1. Носительство полиморфизма гена NOS3 T-786C, а именно генотип -786CC данного гена ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом.

2. У больных АГ выявлена достоверная связь генотипа -786TC и аллеля -786C гена NOS3 ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,026$ и $\chi^2 = 9,45$; $p = 0,012$ соответственно) с поздним началом АГ.

3. Получены результаты, позволяющие также установить достоверную связь между более высокой частотой встречаемости генотипа TC и аллели 86C гена NOS3 у больных АГ и повышенной жесткостью сосудистой стенки.

Литература

- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
- Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Рагино Ю. И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Часть I. Артериальная гипертензия. 2024;30(3):238–247. doi:10.18705/1607-419X-2024-2389.
- Конради А. О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования// Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 5. С. 490–500. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500>.
- Iio C., Ogimoto A., Nagai T. 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. doi.org/10.1536/ihj.14-411.
- Бушуева О. Ю., Иванов, В. П., Рыжаева, В. Н., Пономаренко, И. В., Чурносков, М. И. Ассоциация полиморфизма -844G>A гена каталазы с повышенным риском развития артериальной гипертензии у курильщиков. Терапевтический архив. 2016; 88(9): С. 50-54. DOI: 10.17116/terarkh201688950-54
- Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019; 59 (75): 31-39. doi.org/10.18087/cardio.2598
- 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.
- Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019; 59 (75): 31-39. doi.org/10.18087/cardio.2598
- 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): С. 43–50. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50
- Пахомя Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, А.В. Шаханов //Земский врач. –2014. — №3-4(24). — С. 21-24.
- Сафроненко А. В., Ганцгорн Е. В. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной артериальной гипертензии // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2, № 2. С. 26–33. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33>.
- Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.