



## ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

### ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В РАЗВИТИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У НАСЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ

**М.И. МОСКАЛЕНКО**  
**С.Н. МИЛАНОВА**  
**М.И. ЧУРНОСОВ**  
**И.В. БАТЛУЦКАЯ**  
**А.А. ДОЛЖИКОВ**

*Белгородский  
государственный  
национальный  
исследовательский  
университет*

*e-mail:  
mariam31011989@yandex.ru*

Гипертоническая болезнь (ГБ) занимает первые позиции по заболеваемости, инвалидизации и смертности, как в нашей стране, так и в мире. Статья посвящена новым данным, касающимся ассоциаций генов цитоклинов и матриксных металлопротеиназ с развитием ГБ. Установлено, что аллель +1663 G TNFR1 (OR=1,24) и генотип +1663GG TNFR1 (OR=1,49) являются факторами риска развития ГБ. Выявлен более высокий уровень минимального систолического артериального давления у больных гипертонией с генотипом +1663GG TNFR2.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, SNP-полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, факторы некроза опухолей.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – это сложное мультифакториальное заболевание, являющееся результатом взаимодействия генетических и средовых факторов [2]. По статистике, повышенные значения артериального давления наблюдаются у 42% населения старше 35 лет [6]. Несмотря на многочисленные исследования, изучение факторов, определяющих развитие ГБ, до сих пор остается в центре внимания отечественных и зарубежных ученых. Значительное место в патогенезе ГБ отводится эндотелиальной дисфункции, проявляющейся спазмом сосудов, изменением сосудистой проницаемости и активизацией коагуляционной системы [1, 3]. В работах Zhang H. представлены данные о способности факторов некроза опухолей, и, в частности, TNFR2 вызывать дисфункцию эндотелия [12], что ведет к повышению значений АД [4, 5, 9, 10]. Данные последних лет свидетельствуют о несомненной роли матриксных металлопротеиназ (ММП) в генезе артериальной гипертензии [8]. Исследовательской группой Palei A. С. установлено, что увеличение активности матриксной металлопротеиназы-2 приводит к нарушению реорганизации внеклеточного матрикса [11], что способствует эндотелиальной дисфункции [7]. Вместе с тем результаты клинических и экспериментальных исследований по изучению взаимосвязи данных генов-кандидатов с развитием гипертонической болезни немногочисленны и противоречивы.

**Целью** настоящего исследования является изучение связи полиморфизма локусов +1663G/A TNFR2 (rs1061624) и MMP-2 -1586C>T (rs243865) с развитием артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** Объем выборки больных ГБ составил 416 человек, в контрольную группу были включены 413 индивидумов с нормотонией. В выборку включались лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья России и не имеющие родства между собой. Клиническое и клиничко-лабораторное обследование больных проводилось на базе Неврологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святого Иосафа.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенной методом фенол-хлороформной экстракции из цельной венозной крови, взятой из локтевой вены пробаанда. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с



использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Последующий анализ полиморфизмов проводился методом детекции Таq-Маp зондов с помощью real-time ПЦР. Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2, статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0». Сравнение исследуемых групп по показателям артериального давления проводили с помощью непараметрического метода – критерия Манна-Уитни, для их описания применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75).

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемый SNP-полиморфизм локуса TNFR2 локализован в положении 1663 на коротком плече 1 хромосомы; SNP-полиморфизм локуса MMP-2 находится в положении 1586 промоторной части длинного плеча 16 хромосомы. Анализ полученных данных показывает, что для изученных локусов у больных с гипертонической болезнью и у лиц с нормотонией эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

В результате изучения вовлеченности генетических полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов в формирование подверженности к развитию ГБ выявлены различия между больными ГБ и контролем по локусу +1663 G/A TNFR1 (табл. 1).

Установлено, что частота аллеля +1663 G TNFR1 в группе больных ГБ имеет более высокое значение (60,16%) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (54,84%,  $\chi^2=3,38$ ,  $p=0,05$ , OR=1,24, 95%CI 0,99-1,56). Выявлено также, что концентрация генотипа +1663 GG среди больных ГБ равна 37,85% и является максимальной в сравнении с контрольной группой (29,06%,  $\chi^2=5,12$ ,  $p=0,02$ , OR=1,49, 95%CI 1,05-2,10).

При изучении вовлеченности в формирование ГБ генетического полиморфизма по локусу -1586 C>T MMP-2 достоверных различий выявлено не было.

Таблица 1

**Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации генов-кандидатов среди больных с ГБ и у индивидуумов с нормотонией**

Локусы	Генетические варианты	Больные с ГБ (N=416)		Контрольная группа (N=413)		$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
+1663A/G TNFR2	+1663 G	302	60,16	453	54,84	3,38 (0,05)	1,24 (0,99-1,56)
	+1663 A	200	39,84	373	45,16		0,80 (0,64-1,04)
	+1663 GG	95	37,85	120	29,06	5,12 (0,02)	1,49 (1,05-2,10)
	+1663 AG	112	46,62	213	51,57	2,75 (0,09)	0,76 (0,55-1,05)
	+1663 AA	44	17,53	80	19,37	0,24 (0,63)	0,88 (0,57-1,35)
	$\chi^2_{(HWE)}$ (p)	1,19 (>0,05)		0,70 (>0,05)			
	$H_o(H_e)$	0,45 (0,48)		0,48 (0,49)			
	D	-0,07		+0,04			
	t	0,02		0,82			
-1586C>T MMP-2	-1586 C	631	75,84	283	76,49	0,23 (0,87)	0,96 (0,72-1,30)
	-1586 T	201	24,16	87	23,51		1,04 (0,77-1,40)
	-1586 CC	240	57,69	109	58,92	0,04 (0,85)	0,95 (0,66-1,37)
	-1586 CT	151	36,30	65	35,13	0,03 (0,86)	1,05 (0,72-1,54)
	-1586 TT	25	6,01	11	5,95	0,001 (1,01)	1,02 (0,46-2,24)
	$\chi^2_{(HWE)}$ (p)	0,037 (>0,05)		0,099 (>0,05)			
	$H_o(H_e)$	0,36 (0,37)		0,35 (0,36)			
	D	-0,01		-0,02			
	t	0,12		0,19			

Примечание: N – объем выборки;  $\chi^2_{(HWE)}$  – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для  $\chi^2_{(HWE)}$ ;  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации, OR



Анализ связи полиморфизма TNFR2 (+1663G/A) с показателями артериального давления у больных ГБ выявил, что у индивидуумов с генотипом +1663 GG уровень минимального систолического АД (Me=135 мм.рт.ст.) достоверно превышает аналогичные показатели пациентов с генотипами +1663 AG и +1663 AA (Me=130 мм.рт.ст.,  $p < 0,05$ ). Анализ связи полиморфизма MMP-2 (-1586C>T) с показателями АД не выявил достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2

**Ассоциации генетических полиморфизмов TNFR2 (+1663G/A) и -1306C/T MMP-2 с уровнем артериального давления у больных с гипертонической болезнью (Me, Q25-Q75)**

Показатели	Генотипы больных с ГБ		p
	Локус TNFR2 (+1663G/A)		
	GG (n=44) 1	AG+ AA (n=85) 2	1-2
САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	200 (180-220)	200 (170-220)	0,86
САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	135 (120-140)	130 (112,5-130)	0,05
ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	110 (100-120)	110 (100-120)	0,66
ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	80 (70-80)	80 (70-85)	0,28
Показатели	Локус MMP-2 (-1586C>T)		p
	CC (n=70) 1	CT + TT (n=59) 2	
	САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	200 (170-220)	200 (170-240)
САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	130 (120-140)	130 (115-140)	0,91
ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	100 (100-120)	110 (100-120)	0,29
ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	0,73

Исходя из полученных результатов можно сделать заключение о том, что генетический полиморфизм +1663 G/A TNFR1 вовлечен в формирование подверженности к развитию гипертонической болезни. Факторами риска развития ГБ следует считать аллель +1663 G TNFR1 (OR=1,24) и генотип +1663GG TNFR1 (OR=1,49). Молекулярно-генетический маркер +1663GG TNFR2 ассоциирован с повышенными значениями минимального САД у индивидуумов с гипертонической болезнью.

**Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (№ 511/2014)**

**Литература**

1. Агеев, Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 22-25.
2. Гогин, Е. Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь [Текст] / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82. – № 4. – С. 5-10.
3. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы её медикаментозной коррекции [Текст] / Н.Ш. Загидулин, К.Ф. Валеева, Н. Гасанов [и др.] // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 5. – С. 54-60.
4. Кривошей, И.В. Изучение полиморфизма генов цитокинов у больных гипертонической болезнью [Электронный ресурс] / И.В. Кривошей // Медицина и образование в Сибири. Сетевое науч. изд. / Новосиб. гос. мед. ун-т. – Новосибирск, 2013. – № 6.
5. Кривошей, И.В. Полиморфизм генов цитокинов и формирование сахарного диабета у больного гипертонической болезнью [Текст] / И.В. Кривошей, П.К. Алферов, М.И. Чурносос // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – Вып. 21. – № 4 (147). – С. 165-169.



6. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинич. рекомендации [Текст]: разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Рос. мед. о-вом по артериальной гипертонии и профильной комиссией по кардиологии / И. Е. Чазова [и др.]. – М., 2013. – 43 с.
7. Berk, B. C. ECM remodeling in hypertensive heart disease [Text] / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – № 3. – P. 568-575.
8. Candelario-Jalil, E. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia [Text] / E. Candelario-Jalil, Y. Yang, G. A. Rosenberg // *Neuroscience.* – 2009. – 158(3). – P.983-994.
9. Associations of Cytokines Genetic Polymorphisms with Hypertension Progress [Text] / I. V. Krivoshei [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical.* – Nov. – Dec. – 2014. – №5 (6). – P. 1348-1351.
10. Mehra, V. C. Cytokines and cardiovascular disease [Text] / V. C. Mehra, V. S. Ramgolam, J. R., Bender // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 805-818.
11. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders [Text] / C. T. Ana Palei [et al.] // *Experimental and molecular pathology.* – 2012. – № 92. – P. 217-221.
12. Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction [Text] / C. Zhang // *Basic Res. Cardiol.* – 2008. – Vol. 103. – № 5. – P. 398-406.

## THE INVOLVEMENT OF CANDIDATE GENES IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION IN THE POPULATION OF THE CENTRAL CHERNOZEM REGION OF RUSSIA

**M.I. MOSKALENKO**  
**S.N. MILANOVA**  
**M.I. CHURNOSOV**  
**I.V. BATLUTSKAYA**  
**A.A. DOLZHIKOV**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail:  
mariam31011989@yandex.ru*

Essential hypertension (HE) and its complications occupy a leading place among the causes of high morbidity and mortality of the population of industrialized countries. The article is devoted to new data concerning the association of cytokine genes and matrix metalloproteinases genes with the development of essential hypertension. It was found that the allele +1663 G TNFR1 (OR=1,24) and genotype + 1663GG TNFR1 (OR=1,49) are risk factors. Establish a higher level of mean arterial blood pressure in patients with genotype + 1663GG TNFR2

Key words: hypertension, SNP-polymorphism, matrix metalloproteinases, tumor necrosis factors.