O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI XABARLARI, 2023, [3/2/1]
ISSN 2181-7324

BIOLOGIYA
http://journals.nuu.uz
Natural sciences

УДК: 577.2:616.12

Дарья ЗАКИРОВА,
базовый докторант Центра передовых технологий при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций
E-mail: catdasha@mail.ru
Алишер АБДУЛЛАЕВ,
доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии Центра передовых технологий при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций
Гузаль АБДУЛЛАЕВА,
доктор медицинских наук, заведующая лабораторией артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии при МЗ РУЗ
Гульноз ХАМИДУЛЛАЕВА,
доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по науке, руководитель отдела артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии при МЗ РУЗ
Севара БЕКМЕТОВА,
докторант лаборатории артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии при МЗ РУЗ

На основе рецензии заведующего лабораторией геномики института биофизики и биохимии, к.б.н. Абдурахимова Аброржона.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ADD1 G1378T, AGT T704C C521T, AGTR1 A1166C, AGTR2 G1675A С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аннотация

Изучение связи 5 полиморфных вариантов генов *ADD1 G1378T,AGT T704C*, *AGT C521T*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, с возникновением артериальной гипертензии и её клинических проявлений у лиц узбекской популяции. Генетический анализ изученных полиморфных вариантов показал наличие высокой ассоциации варианта *AGT 521 C>T* с артериальной гипертензией. Вариант *AGTR2 1675 G>A* коррелирует с ГЛЖ и с повышенной СПВ. Значимую связь с повышенной скоростью пульсовой волны показал вариант *AGT 704 T>C.*

Ключевые слова: *ADD1 G1378T*, *AGT T704C*, *AGT C521T*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A*, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания.

ARTERIAL GIPERTENZIYA BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDA KLINIK KO‘RINISHGA EGA ADD1 G1378T, AGT T704C C521T, AGTR1 A1166C, AGTR2 G1675A GENLARINING POLIMORFIK VARIANTLARI ASSOTSIATSIYASI

Annotatsiya

O'zbek aholisida ADD1 G1378T, AGT T704C, AGT C521T, AGTR1 A1166C, AGTR2 G1675A genlarining 5 ta polimorf varianti o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganish. O‘rganilayotgan polimorf variantlarning genetik tahlili AGT 521 C>T variantining arterial gipertenziya bilan yuqori bog‘liqligini ko‘rsatdi. AGTR2 1675 G>A varianti LVH va yuqori PWV bilan korrelyatsiya qiladi. AGT 704 T>C varianti impuls to‘lqinlarining tezligi ortishi bilan sezilarli bog‘liqlikni ko‘rsatdi.

Kalit so‘zlar: ADD1 G1378T, AGT T704C, AGT C521T, AGTR1 A1166C, AGTR2 G1675A, arterial gipertenziya, yurak-qon tomir kasalliklari.

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ADD1 G1378T, AGT T704C C521T, AGTR1 A1166C, AGTR2 G1675A GENES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Annotation

Study of the correlation of 5 polymorphic gene variants *ADD1 G1378T*, *AGT T704C*, *AGT C521T*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A* on the occurrence of arterial hypertension and its clinical manifestations in the Uzbek population. Genetic analysis of the studied polymorphic variants showed the presence of a high association of the variant *AGT 521 C>T* with arterial hypertension. Variant *NOS3 -786 T>C* correlates with LVH and increased pulse wave velocity (*p≤0.01*). The variant *AGTR2 1675 G>A* correlates with LVH and (*p=0.01*) and with increased CPV. The *AGT 704* variant *T>C* showed a significant correlation with the increased pulse wave velocity.

Keywords: *ADD1 G1378T*, *AGT T704C*, *AGT C521T*, *AGTR1 A1166C*, *AGTR2 G1675A* arterial hypertension, cardiovascular diseases.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [1], прежде всего из-за высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Больные с ССЗ не только страдают сами, но оказывают существенную экономическую и социальную нагрузку на государство [2]. Врачи-клиницисты используют все возможные инструменты для прогноза, а также облегчения клинической оценки и улучшения способности идентифицировать «уязвимого»

пациента с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Для лучшего выявления лиц с высоким риском заболевания и своевременной диагностики и в дальнейшем для точного и эффективного прогнозирования и лечения пациентов используются биомаркеры [4]. Заболевания сердечно-сосудистой системы в основной массе имеют полигенный характер и распределения частот аллелей и мутаций в генах варьируется в зависимости от географических и этнических особенностей, поэтому проводятся исследования внутри одной популяции [5].

- Литературный обзор. Известно, что существует ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – это система ферментов и гормонов, регулирующих артериальное давление, электролитный и водный баланс в организме. [6]. К одному из генов, регулирующим эту систему относится ген *AGT*, кодирующий белок ангиотензиноген – сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I. Полиморфный вариант этого гена *AGT 704 T>C* (Met235Thr) rs699 и *AGT 521 C>T* (Thr174Met) rs4762 находятся в промоторной области данного гена в неравновесном тесном сцеплении и влияют на работу всего гена. Во многих исследованиях сообщалось, что данные маркеры связаны с эссенциальной гипертензией (ЭГ) [7].

Так же одним из генов РААС является ген *AGTR1* кодирующий белок – рецептор к ангиотензину II 1-го типа, полиморфный вариант данного гена *AGTR1 1166 A>C* (rs5186) расположен в 30 не транслируемой области на 3 хромосоме, приводит к трансверсии аденина (А) в цитозин (С) [8]. Несколько исследований показали значительную связь этого варианта с ЭГ [9], сахарным диабетом II типа [10] и согласно метаанализу с ИБС [11]. Другой ген этой системы РААС – ген *AGTR2*, кодирующий белок – рецептор к ангиотензину II 2 типа. Полиморфный вариант *AGTR2 1675 G>A* rs1403543 в данном гене один из самых функционально значимых вариантов. Сообщается о его значительной ассоциации с преэклампсией и гипертензией [12].

Целью нашего исследования является проведение оценки распределения частот аллелей значимых полиморфных вариантов в узбекской популяции, а также подтвердить или опровергнуть информацию о их связи с ССЗ и их клиническими проявлениями.

- Материалы и методы. В данном исследовании участвовало 227 человек, 179 пациент с I–III степенью АГ по классификации (ESH/ESC, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (РСНПМЦК) при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан, и 48 контрольных здоровых лиц. Сбор материала (венозная кровь) и клинические исследования больных и контролей проводились в лаборатории артериальной гипертензиии РСНПМЦК.

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови с помощью набора «DiatomTM DNA Prep 200 по стандартному протоколу фирмы производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop. Полиморфные варианты генов были идентифицированы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием аллель и ген-специфичных праймеров и зондов. Исследуемые варианты: *ADD1 G1378T* (rs4961), *AGT T704C* (rs699*), AGT C521T* (rs4762), *AGTR1 A1166C* (rs5186), *AGTR2 G1675A* (rs1403543). Клинические показатели и данные генотипирования вводили для первичной обработки в Microsoft Excel-2019. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов проводили с использованием метода χ^2. При определении меры статистически значимого влияния предикторного генотипа на развитие патологии использовался логистический регрессионный анализ.

- Результаты и их обсуждение. Пациенты АГ участвующие в исследовании находились в возрасте от 26 до 71 лет (M=56,7±11), контрольная группа в возрасте от 44 до 71 лет (M=54,3±7,5). Согласно статистическому критерию Краскела — Уоллиса индекс массы тела (ИМТ) в здоровой группе и группе больных имел статистически значимое различие (M=32±6; M=27±4) (*p=0,00001*, H=24,4765) что подтверждает связь метаболического синдрома и АГ. Уровень сахара также показал статистически значимое различие двух групп (M=6±2; M=5±0,5 ммоль/л) (*p=0,00003*, H=17,2023) что подтверждает информацию о том, что АГ и сахарный диабет (СД) часто сочетаются и обоюдно усиливаются [13]. Уровень ТГ также достоверно различался в двух группах случаев и контролей соответственно (M=169±83; M=123±82 мг/дл) (*p=0,00011,* H=14,98) что свидетельствует о том, что АГ и прогрессирование атеросклероза это два патологических процесса, которые всегда сопутствуют друг другу [14]. Уровень мочевины (M=6±2; M=5±1 ммол/л) (*p=0,01206*, H=6,3019) и креатинина (M=87±25; M=76±15 ммол/л) (*p=0,00951*, H=6,7248) очевидно выше были в группе больных, что доказано и другими исследованиями, демонстрирующими что гипертония и протеинурия являются ключевыми патофизиологическими механизмами прогрессирования хронической болезни почек [15-16].

Такие показатели как СПВ и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе больных АГ были статистически значимо больше, что объясняется длительным воздействием факторов общего сердечно-сосудистого риска [17].

Результаты генетического анализа полиморфных вариантов генов среди групп случаев и контролей в узбекской популяции показали наличие корреляции варианта *AGT 521 C>T* с АГ по мультипликативной (OR=3,01; χ^2=6,68; *p=0,01*) модели наследования. Наличие в генотипе аллели Т повышает уровень экспрессии ангиотензиногена и риск развития гипертонии [18]. В узбекской популяции процент встречаемости аллеля Т в здоровой группе составил 13%, а в группе больных АГ 35% (Таблица 1).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей в двух группах.

ген	полиморфный вариант	Частоты генотипов					
		общие гомозиготы		гетерозиготы		редкие гомозиготы	
		больные АГ	здоровые	больные АГ	здоровые	больные АГ	здоровые
ADD1	rs4961	0,60	0,52	0,33	0,46	0,08	0,02
AGT	rs4762	0,69	0,87	0,27	0,13	0,04	0,00
AGT	rs699	0,19	0,19	0,46	0,42	0,35	0,38
AGTR1	rs5186	0,75	0,75	0,23	0,23	0,02	0,02
AGTR2	rs1403543	0,38	0,23	0,2	0,42	0,35	0,35

При изучении полиморфного варианта *AGTR2 1675 G>A* нами выявлена статистически значимая связь данного полиморфного варианта с ГЛЖ по общей (OR=2,20; χ^2=10,89; *p=0,004*) модели наследования, а так же связь с повышенной (>10 м/с) СПВ по мультипликативной (OR=1,79; χ^2=6,57; *p=0,01*) модели наследования. Причем, наличие аллеля А оказывает протективное действие как в случае с ГЛЖ, так и в случае с повышенной СПВ. Можно смело предположить, что наши результаты оказались схожи с результатами немецких ученых, показавших на примере их выборки, что толщина межжелудочковой перегородки ниже у носителей аллеля А [19] и ученых из Южной Африки, которые обнаружили влияние аллеля А на уменьшение толщины стенки на ~ 0,5 мм (*p=0,02*).

Так же значимую связь с повышенной СПВ показал полиморфный вариант *AGT 704 T>C* по общей (OR=3,00; χ^2=7,63; *p=0,02*) модели наследования. Ранее различными зарубежными исследователями было показано, что гомозиготный вариант аллели СС был связан с повышенным уровнем AGT в плазме и уровнем артериального давления [20] (Таблица 2).

Таблица 2.

Наследование артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и скорости пульсовой волны с использованием различных моделей.

Полиморфный вариант	*AGT (C521T)* rs 4762		*AGT (T704C)* rs 699		*AGTR2 (G1675A)* rs1403543			
Клинический параметр	АГ		СПВ		ГЛЖ		СПВ	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
Общая модель	4.54	0.26-80.09*	3.00	1.24-7.24*	2.20	1.19-4.08**	2.29	1.17-4.46**
Мультипликативная модель	3.01	1.26-7.20**	1.39	0.87-2.22	1.33	0.90-1.97	1.79	1.14-2.79**
Аддитивная модель	4.54	0.26-80.09**	3.00	1.24-7.24	2.20	1.19-4.08	2.29	1.17-4.46*
Доминантная модель	2.91	1.16-7.27*	1.05	0.52-2.10	0.89	0.50-1.58	1.55	0.80 – 2.98
Рецессивная модель	4.45	0.26-80.09	3.00	1.24-7.24**	2.20	1.19-4.08**	2.29	1.17 – 4.46**

*значение *p≤0,05*; **значение *p≤0,*1

- Заключение и рекомендации. Нами было подтверждено, что из четырёх изученных полиморфных вариантов корреляцию с АГ и её клиническими проявлениями в узбекской популяции показали три варианта: *AGT 521 C>T, AGT 704 T>C и AGTR2 1675 G>A.* Данные полиморфные варианты в дальнейшем могут быть использованы в качестве информативных генетических биомаркеров для выявления рисков сердечно-сосудистых заболеваний и АГ с целью улучшения диагностики и качества лечения больных АГ узбекской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skaggs B.J., Hahn B.H. et al. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management. Nature Reviews Rheumatology. 2012. Т. 8. № 4. С. 214–223.
2. Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4. № 1. С. 56-63.
3. Naghavi M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation. 2003. V. 108. № 14. P. 1664–1672.
4. Ramachandran S. Biomarkers of Cardiovascular Disease Molecular Basis and Practical Considerations. Circulation. 2006. V. 113. № 19. P. 2335-2362.
5. Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.А., Курбанов Р.Д. Молекулярно-генетические аспекты фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана. 2020. Т. 55. № 1. С. 3-11.
6. Lu H., Cassis L., Kooi C., Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. Hypertension Research. 2016. V. 39. № 7. P. 492–500.
7. Rankinen T., Gagnon J., Perusse L. et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2000. V. 279. № 1. P. H368–H374.
8. Poirier O., Georges L., Ricard S. et al. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde. Journal of hypertension. 1998. V. 16. № 10. P. 1443–1447.
9. Chandra S., Narang R., Sreenivas V. et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. PloS one. 2014. V. 9. № 7. P1-7.
10. Ahluwalia T.S., Ahuja M., Rai T. et al. ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. DNA and cell biology. 2009. V. 28. № 3. P. 141–150.
11. Zhang K., Zhou B., Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis. Journal of the RAAS: JRAAS. 2013. V. 14. № 2. P. 181–188.
12. Zivkovi´c M., Djuri´c T., Stanci´c O. et al. X-linked angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms-1332A/G in male patients with essential hypertension. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2007. V. 386. № 1-2. P. 110–113.
13. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. The American journal of cardiology. 1976. V. 38. № 6. P. 786–800.
14. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. & Wentworth. D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993. V. 16. № 2. P. 434-4.
15. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. The Journal of clinical investigation. 2006. V. 116. № 2. P. 288–296.
16. Makolkin V., Podzolkov V., Branko V. Microcirculation in Cardiology. Moscow: “Vizart”. 2004. P. 135. Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: "Визарт". 2004. С. 135.
17. Kim H. K., Lee H., Kwon J. T., & Kim H. J. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. Journal of the RAAS. 2015. V. 16. № 4. P. 712–719.
18. https://www.snpedia.com/index.php/Rs4762

19. Huber M., Völler H., Jakob S. et al. Role of the angiotensin II type 2 receptor gene (+1675G/A) polymorphism on left ventricular hypertrophy and geometry in treated hypertensive patients. Journal of hypertension. 2010. V. 28. № 6. P. 1221–1229.
20. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine: a journal. 1998. V. 15. № 7. P. 539-553.