



## ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

### ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ СО СТАДИЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**И.В. КРИВОШЕЙ***Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет**e-mail:  
Krivoshei.i.v@yandex.ru*

В статье изложены результаты исследования полиморфизмов генов цитокинов у больных гипертонической болезнью со стадиями заболевания. Генетическим фактором риска развития III стадии заболевания следует считать аллель -308A, генотип -308AGTНFα, а также аллель +250GLα и генотип +250GGLα ( $p < 0,05$ ).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, стадия заболевания, полиморфизм генов цитокинов.

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний и является важнейшим фактором риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, а также инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, определяющих раннюю инвалидизацию и высокую смертность в большинстве экономически развитых стран мира [1, 2, 3, 4, 5]. Среди взрослого населения России более 40% имеют повышенные цифры артериального давления. При этом следует подчеркнуть, что ГБ в большинстве случаев, а именно в 70%, протекает бессимптомно и, к сожалению, результативное лечение наблюдается только в 22% случаях несмотря на большое число антигипертензивных препаратов [3].

ГБ имеет мультифакториальную природу и относится к полигенным заболеваниям [6, 7, 8]. Согласно литературным данным в 30-80% случаев развитие ГБ обусловлено генетическими факторами [9, 10]. Генетические факторы оказывают детерминирующее влияние на изменчивость систолического и диастолического артериального давления [11, 12], при этом они составляют 38% и 42% соответственно, а роль средовых факторов относительно незначима и равна 5,7% и 4% [13].

Изучение молекулярно-генетических основ ГБ открывает перспективы для разработки эффективных мер профилактики, адекватной терапии, а также способов прогнозирования течения заболевания. Общая концепция роли генетических факторов в этиопатогенезе ГБ обобщена, но остается много неясных вопросов относительно вклада конкретных генов. Относительно недавно стал изучаться вопрос об участии генов цитокинового каскада в развитии ГБ. Вместе с тем результаты клинических и экспериментальных исследований немногочисленны и противоречивы.

**Цель работы** – анализ ассоциаций генетических вариантов факторов некроза опухоли и их рецепторов со стадиями ГБ.

**Материалом для исследования** послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции: 452 больных ГБ и 531 человек популяционного контроля. В исследуемой нами группе из 452 больных ГБ у 81 пациента (17,92%) была установлена I стадия, у 228 пациентов (50,44%) была зафиксирована II стадия и у 143 пациентов (31,64%) – III стадия заболевания. В выборки больных и популяционного контроля включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья и не имеющие родства между собой. Пациенты включались в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе кардиологического отделения Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа.

Таблица 1

**Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов факторов некроза опухолей и их рецепторов у больных ГБ в зависимости от стадии заболевания (начало)**

Поли- мор- физм	Аллели, генотипы	Контроль ная группа  (n=531) 1		Больные ГБ						$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)	$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)	$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
				с I стадией (n=81) 2		со II стадией (n=228) 3		с III стадией (n=143) 4							
		n	%	n	%	n	%	n	%	1-2	1-2	1-3	1-3	1-4	1-4
-308 G/A TNF $\alpha$	-308G	941	88,61	150	92,59	408	89,47	227	79,37	1,91 (0,17)	1,61 (0,84-3,14)	0,16 (0,69)	1,09 (0,76-1,58)	15,82 (0,001)	0,50 (0,35-0,71)
	-308A	121	11,39	12	7,41	48	10,53	59	20,63		0,62 (0,32-1,19)		0,92 (0,63-1,32)		2,02 (1,41-2,89)
	-308GG	417	78,53	70	86,42	183	80,26	91	63,64	2,23 (0,14)	1,74 (0,86-3,60)	0,19 (0,66)	1,11 (0,74-1,67)	12,67 (0,001)	0,48 (0,32-0,73)
	-308AG	107	20,15	10	12,35	42	18,42	45	31,47	2,29 (0,13)	0,56 (0,26-1,16)	0,20 (0,65)	0,90 (0,59-1,35)	7,63 (0,001)	1,82 (1,18-2,80)
	-308AA	7	1,32	1	1,23	3	1,32	7	4,89	0,0005 (1,00)	0,94 (0,04-7,70)	0,0005 (1,00)	1,00 (0,20-4,32)	5,44 (0,02)	3,85 (1,19-12,50)
+250 A/G Lta	+250G	286	26,93	33	20,37	112	24,56	101	35,31	2,81 (0,09)	0,69 (0,45-1,06)	0,81 (0,37)	0,88 (0,68-1,15)	7,34 (0,01)	1,48 (1,11-1,97)
	+250A	776	73,07	129	79,63	344	75,44	185	64,69		1,44 (0,94-2,21)		1,13 (0,87-1,47)		0,68 (0,51-0,90)
	+250 GG	33	6,22	4	4,94	11	4,83	20	13,99	0,04 (0,84)	0,78 (0,23-2,40)	0,34 (0,56)	0,77 (0,36-1,61)	8,35 (0,005)	2,45 (1,31-4,59)
	+250AG	220	41,43	25	30,86	90	39,47	61	42,66	2,84 (0,09)	0,63 (0,37-1,07)	0,18 (0,67)	0,92 (0,66-1,28)	0,03 (0,87)	1,05 (0,71-1,55)
	+250 AA	278	52,35	52	64,20	127	55,70	62	43,35	3,51 (0,06)	1,63 (0,98-2,73)	0,59 (0,44)	1,14 (0,83-1,58)	3,30 (0,07)	0,70 (0,47-1,03)

Окончание табл. 1

Поли-мор-физм	Аллели, геноотипы	Контроль-ная группа (n=531) 1		Больные ГБ						$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)	$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)	$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
				с I стадией (n=81) 2		со II стадией (n=228) 3		с III стадией (n=143) 4							
		n	%	n	%	n	%	n	%	1-2	1-2	1-3	1-3	1-4	1-4
+36A/G TNFR1	+36 G	534	50,28	97	59,88	229	50,22	162	56,64	4,80 (0,03)	1,48 (1,04-2,10)	0,0005 (1,00)	1,00 (0,80-1,25)	3,40 (0,07)	1,29 (0,99-1,70)
	+36 A	528	49,72	65	40,12	227	49,78	124	43,36		0,68 (0,48-0,96)		1,00 (0,80-1,26)		0,77 (0,59-1,02)
	+36 GG	128	24,11	29	35,80	58	25,44	40	27,97	4,45 (0,04)	1,76 (1,04-2,96)	0,90 (0,77)	1,07 (0,74'-1,56)	0,71 (0,40)	1,22 (0,79-1,89)
	+36 AG	278	52,35	39	48,15	113	49,56	82	57,34	0,34 (0,56)	0,85 (0,52-1,38)	0,39 (0,53)	0,54 (0,39-0,76)	0,94 (0,33)	1,22 (0,83-1,81)
	+36 AA	125	23,54	13	16,05	57	25,00	21	14,69	1,85 (0,17)	0,62 (0,32-1,20)	0,12 (0,73)	1,08 (0,74-1,58)	4,70 (0,03)	0,56 (0,33-0,95)
+1663A/G TNFR2	+1663 G	457	54,80	103	63,58	261	57,24	164	57,34	3,90 (0,05)	1,44 (1,00-2,57)	0,62 (0,43)	1,10 (0,87-1,40)	0,46 (0,50)	1,11 (0,84-1,47)
	+1663 A	377	45,20	59	36,42	195	42,76	122	42,66		0,69 (0,48-1,00)		0,91 (0,72-1,15)		0,90 (0,68-1,19)
	+1663 GG	122	29,26	33	40,74	73	32,02	46	32,17	3,65 (0,06)	1,66 (0,99-2,79)	0,41 (0,52)	1,14 (0,79-1,64)	0,30 (0,58)	1,15 (0,75-1,76)
	+1663 AG	213	51,08	37	45,68	115	50,44	72	50,35	0,59 (0,44)	0,81 (0,49-1,33)	0,01 (0,94)	0,98 (0,70-1,36)	0,003 (0,96)	0,97 (0,65-1,45)
	+1663 AA	82	19,66	11	13,58	40	17,54	25	17,48	1,28 (0,26)	0,64 (0,31-1,32)	0,31 (0,58)	0,87 (0,56-1,35)	0,20 (0,65)	0,87 (0,51-1,46)



Изучались следующие генетические полиморфизмы: фактор некроза опухоли  $\alpha$  (-308G/ATNF $\alpha$ ), лимфотоксин  $\alpha$  (+250A/GLT $\alpha$ ), рецептор фактора некроза опухоли 1-го типа (+36A/GTNFR1), рецептор фактора некроза опухоли 2-го типа (+1663A/GTNFR2). Анализ изучаемых локусов осуществлялся с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе IQ5 (Bio-Rad) с последующим анализом полиморфизма методом дискриминации аллелей. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2 [14].

**Результаты.** При изучении распределения полиморфных генетических маркеров цитокинов среди больных ГБ с различными стадиями заболевания, а также в контрольной группе установлены статистически достоверные различия в частотах генотипов и аллелей по локусам -308 G/ATNF $\alpha$ , +250 A/GLT $\alpha$ , +36 A/GTNFR1 (таблица 1). Установлено, что среди больных ГБ с III стадией заболевания, концентрация аллеля -308A гена TNF $\alpha$  составила 20,63% и была наибольшей по сравнению как с контролем, где данный показатель составил 11,39% ( $\chi^2=15,82$ ,  $p=0,001$ ,  $p_{\text{cor}}=0,002$ , OR=2,02, 95%CI 1,41-2,89), так и с пациентами с I (7,41%,  $\chi^2=1,91$ ,  $p=0,17$ ) и II (10,53%,  $\chi^2=0,16$ ,  $p=0,69$ ) стадиями заболевания. Частота генотипа -308AGTNF $\alpha$  среди пациентов с III стадией заболевания равна 31,47%, что также достоверно отличается от контрольной группы (20,15%,  $\chi^2=7,63$ ,  $p=0,001$ ,  $p_{\text{cor}}=0,003$ , OR=1,82, 95%CI 1,18-2,80).

Выявлены различия в распространенности аллеля +250GLT $\alpha$  между пациентами с III стадией ГБ и контрольной группой: среди больных концентрация данного маркера составляла 35,31%, а в контрольной группе 26,93% ( $\chi^2=7,34$ ,  $p=0,01$ ,  $p_{\text{cor}}=0,02$ , OR=1,48, 95%CI 1,11-1,97). Наряду с этим обращает на себя внимание наибольшая частота генотипа +250GGLT $\alpha$  среди пациентов с III стадией ГБ, где она составляет 13,99% и превышает соответствующие показатели как у пациентов с другими стадиями заболевания (4,83-4,94%), так и популяционного контроля (6,22%,  $\chi^2=8,35$ ,  $p=0,005$ ,  $p_{\text{cor}}=0,02$ , OR=2,45, 95% CI 1,31-4,59).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено важное патогенетическое значение для ГБ фактора некроза опухоли  $\alpha$  (-308G/ATNF $\alpha$ ) и лимфотоксина  $\alpha$  (+250A/GLT $\alpha$ ). Выявлены аллели и генотипы изучаемых генов цитокинов, которые ассоциированы с III стадией ГБ (развитие ассоциированных (сопутствующих) клинических состояний). Факторами риска развития III стадии заболевания следует считать аллель -308ATNF $\alpha$  (OR=2,02), генотип -308AGTNF $\alpha$  (OR=1,82), а также аллель +250GLT $\alpha$  (OR=1,48) и генотип +250GGLT $\alpha$  (OR=2,45). Протективными факторами развития III стадии заболевания являются аллели: -308GTNF $\alpha$  (OR=0,50), +250A Lta (OR=0,68) и генотип -308GGTNF $\alpha$  (OR=0,48).

### Литература

1. Гогин, Е.Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь / Е.Е. Гогин // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 4. – С. 5-10.
2. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 864 с.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
4. Mancia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei et al. // Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
5. Wu, C.Y. Stroke risk factors and subtypes in different age groups: A hospital-based study / C.Y. Wu, H.M. Wu, J.D. Lee, H.H. Weng // Neurol India – 2010. – Vol. 58, № 6. – P. 863-868.
6. Новиков, П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни / П.В. Новиков // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 12 (406). – С. 794-800.
7. Кривошей, И.В. Полиморфизм генов цитокинов и формирование сахарного диабета у больных гипертонической болезнью / И.В. Кривошей, П.К. Алферов, М.И. Чурносков // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. – Вып. 21. – № 4 (147) – С. 165-169.
8. Polonikov, A.V. The C718T polymorphism in the 3' – untranslated region of glutathione peroxidase – 4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension / A.V. Polonikov, E.K. Vialykh, M.I. Churnosov, T. Illig, M.B. Freidin, O.V. Vasileva, O.Y. Bushueva, V.N. Ryzhaeva, I.V. Bulgakova, M.A. Solodileva // Hypertension Research. – 2012. – Vol. 35. – P. 507-512.
9. Маркель, А.Л. Генетика артериальной гипертонии / А.Л. Маркель // Вестник РАН. – 2008. – Т. 78, № 3. – С. 235-246.



10. Пузырев, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 9. – С. 3-9.
11. Rechetnikov, E. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end pregnancy / E. Rechetnikov, L. Akuhov, I. Dobrodomova, Y. Dvornik, A. Polonikov, M. Churnosov // Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2013.Oct. 22 (PMID 24150610).
12. Решетников Е.А. Изучение роли индекса массы тела в характере ассоциаций генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с показателями артериального давления у женщин в конце беременности / Е.А. Решетников, Л.Ю. Акулова, И.С. Добродомова, С.П. Пахомов, И.Н. Сорокина, И.С. Полякова, И.В. Батлущая, М.И. Чурносков // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2011. – Вып. 13, № 4 (99) – С. 153-159.
13. Martinez-Aguayo, C. Genetics of hypertensive syndrome/ C. Martinez-Aguayo, A. Fardella // Horm Res. – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 253-259.
14. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2006. – 305 с.

## STUDY OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISM OF CYTOKINE GENES WITH THE STAGE OF HYPERTENSION

**I.V. KRIVOSHEI**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail:  
Krivoshei.i.v@yandex.ru*

The article presents the results of the study of polymorphism of cytokine genes in hypertensive patients with stages of the disease. Genetic risk factor for the development of the III stage of the disease should be considered allele-308A, genotype-308AG TNF-a and allele +250G Lta and genotype +250GG Lta ( $p < 0,05$ ).

Key words: hypertension, stage of disease, cytokine gene polymorphisms.