

В. Н. Сорокина<sup>1</sup>, Е. А. Павлющук<sup>2</sup>, Т. А. Чак<sup>1</sup>,  
А. В. Хапалюк<sup>1</sup>, В. Ю. Афонин<sup>2</sup>

## АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА M235T ГЕНА AGT С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У МУЖЧИН

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
Институт биоорганической химии НАН Беларуси<sup>2</sup>

---

Обследовано сто пятьдесят восемь пациентов мужского пола с артериальной гипертензией и шестьдесят два здоровых человека мужского пола. Методом ПЦР и ПДРФ-анализа определялись генотипы M235T гена AGT.

Обнаружена ассоциация более высокого риска развития АГ с гетерозиготным генотипом MТ гена AGT, OR 1.95 (95% CI:1.08 – 3.54). Носительство гетерозиготного генотипа гена AGT влечет формирование тяжелой, плохо корригируемой артериальной гипертензия с частыми гипертоническими кризами и поражением органов мишеней.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, полиморфизм M/T гена AGT, гипертонический криз, гипертензивная ангиопатия сетчатки.

V. N. Sarokina, E. A. Pavluyushchik, T. A. Chak, A. V. Khapaliuk, V. Yu. Afonin

## ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISM M235T OF THE GENE AGT WITH ARTERIAL HYPERTENSION AT MEN

*There were examined 158 male patients with arterial hypertension and 62 healthy males. The M235T genotypes of AGT gene were determined by the method of PCR and RFLP.*

*It was found the association of a high risk of hypertension and heterozygous genotype MT of the AGT gene, OR 1.95 (95% CI:1.08 – 3.54).*

*Heterozygous genotype carrier status of the AGT gene entails the high probability of refractory and sever arterial hypertension, frequent hypertensive crises and damage of target organs.*

**Key words:** arterial hypertension, M/T AGT polymorphism, hypertensive crise, hypertensive retinal angiopathy.

Активное внедрение молекулярно-генетических методов исследования в медицину в последние годы помогает объективно установить вес наследственных и средовых факторов в развитии болезней. Артериальная гипертензия (АГ) в силу социальной значимости, распространенности и множества путей патогенеза оказалась одним из главных объектов изучения [1]. Однако в результате поиска генетических детерминант АГ разные научные группы приходят к противоречивым результатам [2, 3]. Это указывает на актуальность продолжения исследований по данной тематике с целью сопоставления фактов и выработки итогового мнения.

**Целью** проводимой нами работы является установление роли наследственных факторов в патогенезе артериальной гипертензии. Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**: 1) осуществлен научно обоснованный выбор гена, который предположительно влияет на развитие АГ у индивидуума; 2) изучена ассоциация потенциального генетического фактора с развитием АГ и ее возможных осложнений (гипертонические кризы и ангиопатия сетчатки).

**Материалы и методы.** Первая задача решалась методом анализа литературы: сопоставления теоретических данных с фактическими результатами предшествовавших молекулярно-генетических исследований. Вторую задачу решали методом когортного исследования. Объектом данной части исследования являлось распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров гена AGT. В качестве субъектов выступили 220 мужчин, проходивших обследование или лечение в Республиканском госпитале МВД РБ в течение 2013–2014 гг. Из них 158 пациентов страдали АГ и 62, составившие контрольную группу, без сердечно-сосудистых заболеваний. Генетические исследования проводились в лаборатории фармакогенетики Института биоорганической химии НАНБ. Выявление полиморфных маркеров гена проводили методом ПДРФ-анализа, основанном на определении аминокислотных последовательностей в исследуемом ДНК-фрагменте в крови пациента методом ПЦР и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

**Выбор потенциального генетического маркера развития АГ** основывался на анализе патогенеза заболевания. Многофакторная природа АГ ассоциируется с генетическим полиморфизмом адренергической,

ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой, брадикининовой и эндотелиальной систем [4, 5]. Данные системы посредством сложной цепи физиологических и молекулярно-биохимических реакций участвуют в регуляции артериального давления. Клетки юкстагломерулярного аппарата почки выделяют в кровь фермент ренин. Ренин, воздействуя на сывороточный глобулин ангиотензиноген (AGT), превращает его в ангиотензин I. Последний служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента, конвертирующего ангиотензин I в ангиотензин II [6, 7]. Поскольку изначальным субстратом указанной цепочки химических реакций является AGT, то логично предположить роль гена AGT в патогенезе АГ. Ген AGT локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43) и экспрессируется в гепатоцитах. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина II. Полиморфизм гена AGT насчитывает более тридцати вариантов гена, из которых наиболее изученными являются M235T и T174M [9]. В большинстве исследований показана ассоциация генотипа TT с АГ [8, 10], однако результаты исследований неоднозначны. Учитывая противоречивый характер научных результатов в других популяциях мы остановили свой выбор на данном гене.

**Результаты и обсуждение.** По полученным данным, генотипы изучаемого гена в группе с АГ были распределены следующим образом: MM генотип – 33 пациента (20,9%), MT генотип – 95 пациентов (60,1%), TT генотип – 30 пациента (19,0%); M – аллель выявлен в 50,9%, T – аллель – 49,1%. У здоровых лиц соотношение генотипов MM:MT:TT составило 17(27,4%):27(43,5%):18 (29,0%), ( $\chi^2 = 5,10$ ;  $p < 0,05$ ); M – аллель выявлена в 49,2%, T – аллель – 50,8% ( $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,74$ ). Описанное выше распределение генотипов отражено на рисунке 1.

При сравнении групп были обнаружены статистически достоверные различия в распределении генотипов. В группе пациентов, страдающих АГ, гетерозиготный генотип MT превалировал над гомозиготными вариантами MM и TT. У пациентов контрольной группы подобной закономерности не наблюдалось. Соотношение MT генотипа в сравниваемых группах следующее: 95(60,1%):27(43,5%) ( $\chi^2 = 5,10$ ;  $p < 0,05$ ).

Распределение частот генотипов гена AGT в обеих группах проанализировано относительно соответст-

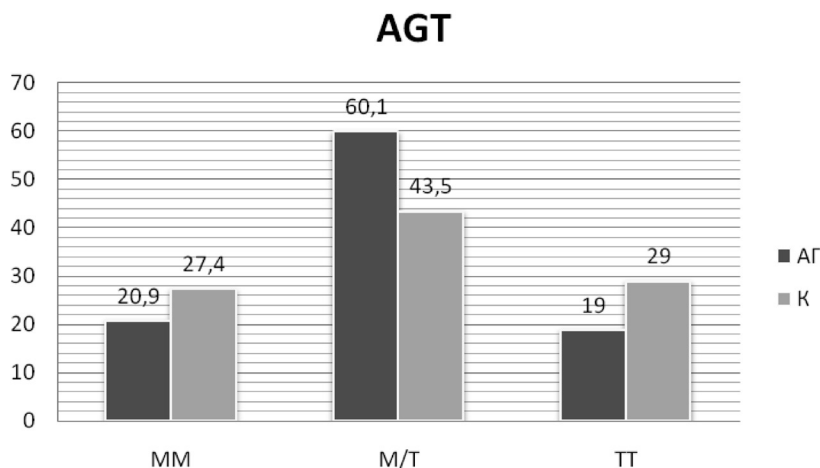


Рис. 1. Полиморфизм M235T гена AGT

вия распределению Харди-Вайнберга, что показано в таблицах 1 и 2. В процессе расчета относительного риска (OR) с использованием общей и мультипликативной генетических моделей определен риск развития АГ с участием изученных полиморфных маркеров гена ангиотензиногена. В данном случае истинный генетический эффект не объясняется мультипликативной моделью. Распределение частот генотипов в выборке «случаев» не соответствует равновесию Харди-Вайнберга (таблица 3). Построенная общая модель наследования продемонстрировала преобладание носительства генотипа МТ пациентами с АГ (таблица 4).

Таблица 1. Тест Харди-Вайнберга для контролей (тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Контроли	HWE	χ <sup>2</sup>	p
	n = 62			
Генотип MM	0,274	0,242	1,03	0,31
Генотип MT	0,435	0,500		
Генотип TT	0,290	0,258		

Таблица 2. Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	HWE	χ <sup>2</sup>	p
	n = 158			
Генотип MM	0,209	0,260	6,51	0,01
Генотип MT	0,601	0,500		
Генотип TT	0,190	0,241		

Таблица 3. Мультипликативная модель наследования гена AGT (тест хи-квадрат, df = 1)

Аллели	Случаи	Контроли	χ <sup>2</sup>	p	OR	
	n = 158	n = 62			знач.	95% CI
Аллель M	0,509	0,492	0,11	0,74	1,07	0,71–1,63
Аллель T	0,491	0,508			0,93	0,62–1,41

Таблица 4. Общая модель наследования гена AGT (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Случаи	Контроли	χ <sup>2</sup>	p	OR	
	n = 158	n = 62			знач.	95% CI
Генотип MM	0,209	0,274	5,10	0,05	0,70	0,36–1,38
Генотип MT	0,601	0,435			1,95	1,08–3,54
Генотип TT	0,190	0,290			0,57	0,29–1,13

Полученные данные свидетельствуют об ассоциации более высокого риска развития АГ с носительством гетерозиготного генотипа МТ гена AGT, OR 1.95 (95% CI:1,08–3,54).

Нами была также изучена ассоциативная связь полиморфизма M235T гена AGT с возможными осложнениями АГ, такими как гипертензивная ангиопатия сетчатки и гипертонические кризы.

Гипертензивная ангиопатия сетчатки встречалась у 60,0% пациентов с АГ, частые гипертонические кризы осложняли течение заболевания также в 60,0% случаев.

Получены статистически достоверные данные о том, что гипертензивная ангиопатия сетчатки чаще встречается в сочетании с генотипом МТ (χ<sup>2</sup><sub>2-3</sub> = 8,40; p = 0,0037). Риск ангиопатии сетчатки (преимущественно гипертензивной) при наличии генотипа МТ гена AGT возрастает в 2,10 раза (OR-2,10;95% CI:1,52–2,92).

Установлено, что и гипертонические кризы чаще встречаются в сочетании с генотипом МТ гена AGT (χ<sup>2</sup><sub>2-3</sub> = 7,87; p = 0,005). Риск неблагоприятного течения АГ с частыми гипертоническими кризами при наличии у пациента гетерозиготного генотипа МТ гена AGT возрастает в 2,13 раза (OR-2,22; 95% CI:1,53–2,98).

### Выводы

1. Результаты исследования выборки мужчин, проживающих в Республике Беларусь, показали, что риск развития АГ ассоциируется с носительством генотипа МТ гена AGT.

2. Носительство генотипа МТ гена AGT ассоциируется с развитием АГ с частыми гипертоническими кризами и ангиопатией сетчатки.

### Литература

1. Караулова, Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизации методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.25 / Ю. Л. Караулова; ГОУ ВПО Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2009. – 39 с.

2. *Tissue-specific regulation of angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats* / Tamura K [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 27(6). – P. 1216–1223.

3. *Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms* / E. Poch [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38(5). – P. 1204–1209.

4. *Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms* / C Fatini [et al.] // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 633–638.

5. *Молекулярно-генетические маркеры в патогенезе и лечении эссенциальной артериальной гипертензии* / А. А. Свис-тунов [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 125–127.

6. *Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии* / Н. С. Пахомя [и др.] // Земский врач. – № 3–4(24). – 2014. – С. 21–24.

7. *Molecular mechanisms of human hypertension* / R. P. Lifton [et al.] // Cell. – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 545–556.

8. *Шевченко, О. В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии* / О. В. Шевченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – Том 7, № 1. – 2011. – С. 83–87.

9. *A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response* / U. Liljedahl [et al.] // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 7–17.

10. *Angiotensinogen 235tallele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes* / A. C. Pereira [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 25–30.