

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ГОРМОНОВ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

**О.Н. ЛИТОВКИНА
Е.В. НЕКИПЕЛОВА
К.И. ПРОЩАЕВ
О.А. ЕФРЕМОВА
Т.И. ЯКУНЧЕНКО**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

В статье изложены результаты изучения ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с клиническими синдромами дебюта хронического гломерулонефрита. Установлено, что маркером развития остронефритического синдрома в дебюте хронического гломерулонефрита следует считать генотип -6AG гена AGT, а аллель 460W гена ADD1 является маркером формирования мочевого синдрома.

Ключевые слова: гены вазоактивных гормонов, хронический гломерулонефрит, клинические синдромы дебюта хронического гломерулонефрита.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — это иммуновоспалительное диффузное заболевание обеих почек, характеризующееся прежде всего поражением клубочков [1]. Протекает длительно (годами и десятилетиями), отличается многообразием клинических проявлений и в конце концов приводит к недостаточности почек, морфологическим субстратом которой является сморщенная почка. Это одно из наиболее распространенных заболеваний почек [2, 3].

Хронический гломерулонефрит находят в 1 % всех вскрытий. Заболевание встречается в любом возрасте. Первые симптомы его чаще всего обнаруживаются между 20 и 40 годами [4]. Прогрессирование хронического гломерулонефрита неуклонно ведёт к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, а также к увеличению числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию, что требует дополнительных экономических расходов на её проведение [5, 6]. Поэтому проведение дальнейших исследований по выявлению механизмов возникновения, развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита остаётся важной задачей современной нефрологии и медицины.

Цель работы — выявить взаимосвязи полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с клиническими синдромами в дебюте хронического гломерулонефрита.

Исследование проводили на материале двух выборок: 238 больных хроническим гломерулонефритом (127 мужчин и 111 женщин) и 304 человека популяционного контроля (164 мужчины и 140 женщин). Следует отметить, что группа популяционного контроля не отличалась от группы больных как по полу, так и по возрасту ($p < 0,05$).

Всем больным ХГН и индивидуумам популяционного контроля проводилось типирование десяти генов вазоактивных гормонов: ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), эндотелиальной синтазы окиси азота (4a/4b eNOS), параоксоназы-2 (S311C PON2), ангиотензиногена (-6A/G AGT), рецептора ангиотензина-II первого типа (-1166A/C AT1R1), β 3-субъединицы гуанин связывающего белка (G/A GNB3 rs.2301339), α -аддуцина (G460W ADD1), β 2-адренорецептора (+46G/A ADRB2), эндотелина-1 (K198N ET-1), цитохрома 3A5 (+6986 G/A CYP3A5).

В дебюте хронического гломерулонефрита исследованы клинические синдромы у 162 больных: у 35 пациентов заболевание манифестировало мочевым синдромом, у 48 — нефротический синдром. Гематурический синдром был выявлен у 30 больных, остронефритический синдром наблюдался у 21 больного.

Анализ распределения полиморфизмов генов вазоактивных гормонов у больных ХГН в зависимости от клинических синдромов дебюта (табл. 1-2) выявил достоверные различия в концентрации генотипов по локусу -6A/G AGT в сравнении с популяционным контролем.

Получено, что у больных хроническим гломерулонефритом, имеющих остронефритический синдром при возникновении заболевания, концентрация генотипа -6AG AGT составила 67,24%, что значительно превысило частоту данного генотипа как в контроле (43,89%, $\chi^2=9,72$, $p=0,003$, $p_{cor}=0,009$, $OR=2,62$, 95%CI 1,40-4,96), так и среди больных ХГН с другими синдромами в дебюте заболевания: мочевой (43,40%, $\chi^2=5,46$, $p=0,020$, $p_{cor}=0,060$), нефротический (44,62%, $\chi^2=5,47$, $p=0,019$, $p_{cor}=0,057$), гематурический (47,50%, $\chi^2=3,05$, $p=0,08$).

Таблица 1

Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных маркеров вазоактивных гормонов в зависимости от частоты клинических синдромов в дебюте ХГН

Ген	Генотипы	Популяционный контроль		Остронефритический синдром			Мочевой синдром		
		n	%	n	%	χ^2 (p)	n	%	χ^2 (p)
I/D ACE	II	72	23,84	14	24,14	0,00(1,00)	7	13,46	2,19(0,14)
	ID	147	46,68	27	46,55	0,02(0,88)	27	51,92	0,08(0,78)
	DD	83	27,48	17	29,31	0,02(0,90)	18	34,62	0,78(0,38)
4a/4b eNOS	4a4a	14	4,67	4	7,14	0,20(0,66)	4	7,55	0,29(0,59)
	4a4b	89	29,67	18	32,15	0,05(0,83)	18	33,96	0,22(0,64)
	4b4b	197	65,66	34	60,72	0,31(0,58)	31	58,49	0,73(0,40)
S311C PON2	311CC	21	6,91	4	7,02	0,00(1,00)	2	3,77	0,31(0,60)
	311SC	129	42,43	21	36,84	0,41(0,52)	20	37,74	0,24(0,62)
	311SS	154	50,66	32	56,14	0,38(0,54)	31	58,49	0,82(0,37)
-6A/G AGT	-6AA	92	30,36	10	17,24	3,51(0,06)	16	30,19	0,01(1,00)
	-6AG	133	43,89	39	67,24	9,72(0,003)	23	43,40	0,01(1,00)
	-6GG	78	25,75	9	15,52	2,25(0,13)	14	26,41	0,01(1,00)
-1166A/ C AT1R1	-1166AA	168	55,26	26	46,43	1,15(0,28)	30	56,60	0,00(0,98)
	-1166AC	114	37,50	26	46,43	1,23(0,27)	20	37,74	0,00(1,00)
	-1166CC	22	7,24	4	7,14	0,00(1,00)	3	5,66	0,02(0,90)
G/A GNB3	GG	139	45,88	22	37,93	0,94(0,33)	25	47,17	0,00(0,98)
	GA	136	44,88	29	50,00	0,33(0,57)	25	47,17	0,03(0,87)
	AA	28	9,24	7	12,07	0,18(0,67)	3	5,66	0,35(0,56)
G460 W ADD1	460WW	10	3,29	2	3,45	0,00(1,00)	5	9,43	2,84(0,09)
	460GW	72	23,68	7	12,07	3,20(0,07)	15	28,30	0,30(0,58)
	460GG	222	73,03	49	84,48	2,82(0,09)	33	62,26	0,06(0,15)
+46G/ A ADRB2	+46AA	53	17,50	3	5,26	4,57(0,03)	3	5,66	3,91(0,048)
	+46GA	136	44,88	28	49,12	0,20(0,66)	27	50,94	0,45(0,50)
	+46GG	114	37,62	26	45,62	0,98(0,32)	23	43,40	0,42(0,52)
K198N ET-1	198KK	202	66,89	46	79,31	2,95(0,09)	32	60,38	0,59(0,44)
	198KN	88	29,14	11	18,97	2,04(0,15)	18	33,96	0,30(0,59)
	198 NN	12	3,97	1	1,72	0,21(0,65)	3	5,66	0,04(0,85)
+6986G/A CYP3A5	+6986GG	270	88,81	53	92,98	0,50(0,48)	44	83,02	0,94(0,33)
	+6986GA	32	10,53	4	7,02	0,33(0,57)	9	16,98	1,27(0,26)
	+6986AA	2	0,66	0	0,00	0,00(1,00)	0	0,00	0,00 (1,00)

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных маркеров вазоактивных гормонов в зависимости от частоты клинических синдромов в дебюте ХГН

Ген	Генотипы	Популяционный контроль		Нефротический синдром			Гематурический синдром		
		n	%	n	%	χ^2 (p)	n	%	χ^2 (p)
I/D ACE	II	72	23,84	10	15,38	1,74(0,19)	8	20,51	0,07(0,79)
	ID	147	46,68	34	52,31	0,16(0,69)	22	56,41	0,55(0,46)
	DD	83	27,48	21	32,31	0,40(0,53)	9	23,08	0,15(0,70)
4a/4b eNOS	4a4a	14	4,67	2	3,08	0,05(0,82)	2	5,00	0,00(1,00)
	4a4b	89	29,67	26	40,00	2,19(0,14)	10	25,00	0,18(0,67)
	4b4b	197	65,66	37	56,92	1,42(0,24)	28	70,00	0,13(0,71)
S311C PON2	311CC	21	6,91	5	7,69	0,00(1,00)	2	5,00	0,01(0,91)
	311SC	129	42,43	20	30,77	2,56(0,11)	22	55,00	1,79(0,18)
	311SS	154	50,66	40	61,54	2,13(0,15)	16	40,00	1,21(0,27)
-6A/G AGT	-6AA	92	30,36	21	32,31	0,03(0,87)	11	27,50	0,04(0,85)
	-6AG	133	43,89	29	44,62	0,00(1,00)	19	47,50	0,07(0,79)
	-6GG	78	25,75	15	23,08	0,09(0,77)	10	25,00	0,00(1,00)
-1166A/ C AT1R1	-1166AA	168	55,26	31	46,97	1,19(0,28)	22	55,00	0,00(1,00)
	-1166AC	114	37,50	33	50,00	3,07(0,08)	14	35,00	0,02(0,89)
	-1166CC	22	7,24	2	3,03	0,96(0,33)	4	10,00	0,09(0,76)
G/A GNB3	GG	139	45,88	25	38,46	0,91(0,34)	21	52,50	0,39(0,53)
	GA	136	44,88	35	53,85	1,39(0,24)	11	27,50	3,68(0,06)
	AA	28	9,24	5	7,69	0,03(0,88)	8	20,00	3,28(0,07)
G460W ADD1	460WW	10	3,29	4	6,24	0,59(0,44)	2	5,00	0,01(0,92)
	460GW	72	23,68	14	21,88	0,02(0,88)	9	22,50	0,00(1,00)
	460GG	222	73,03	46	71,88	0,02(0,97)	29	72,50	0,00(1,00)

+46G/ A ADRB2	+46AA	53	17,50	11	16,92	0,00(1,00)	6	15,00	0,03(0,87)
	+46GA	136	44,88	32	49,23	0,25(0,62)	23	57,50	1,78(0,18)
	+46GG	114	37,62	22	33,85	0,19(0,67)	11	27,50	1,16(0,28)
K198N ET-1	198KK	202	66,89	47	72,31	0,49(0,48)	26	66,67	0,00(1,00)
	198KN	88	29,14	15	23,08	0,70(0,40)	12	30,77	0,00(0,98)
	198 NN	12	3,97	3	4,61	0,00(1,00)	1	2,56	0,00(1,00)
+6986 G/A CYP3A 5	+6986GG	270	88,81	56	87,50	0,01(0,93)	31	77,50	3,17(0,08)
	+6986GA	32	10,53	8	12,50	0,06(0,81)	9	22,50	3,75(0,05)
	+6986AA	2	0,66	0	0,00	0,00(1,00)	0	0,00	0,00(1,00)

Наряду с этим выявлена ассоциация аллеля 460W гена ADD1 с мочевым синдромом при формировании ХГН (рис. 1): частота данного аллеля у больных с мочевым синдромом составила 23,58%, что достоверно выше чем в группе контроля – 15,13% ($\chi^2=4,11$, $p=0,04$, $OR=1,73$, 95%CI 1,02-2,93). Следует отметить, что концентрация аллеля 460W ADD1 у больных с мочевым синдромом ХГН (23,58%) является наибольшей по сравнению с пациентами с ХГН с другими клиническими синдромами (9,48-17,19%).

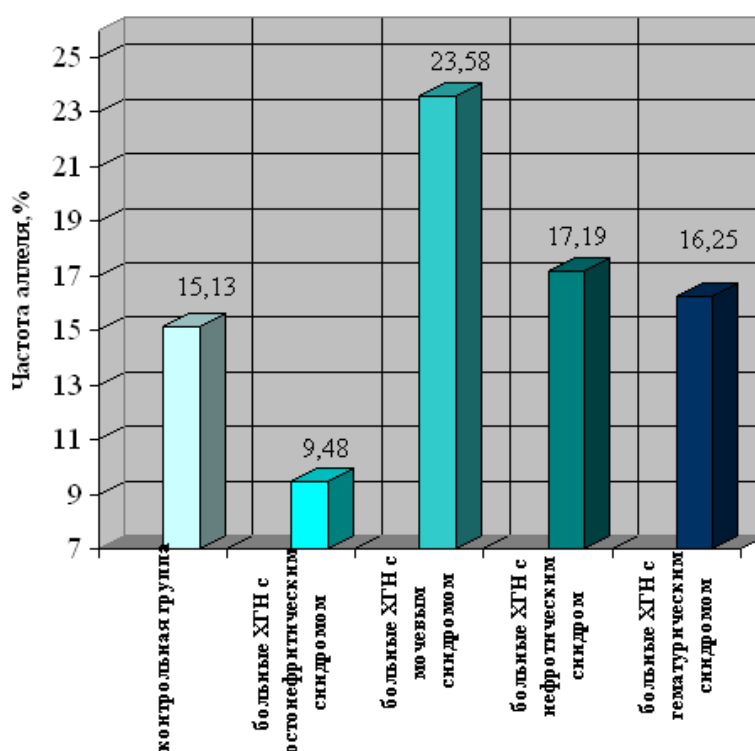


Рис.1. Распределение аллеля 460W ADD1 в группе больных ХГН в зависимости от клинических синдромов в дебюте ХГН и в контроле

Таким образом, в результате исследования были выявлены аллели и генотипы изучаемых генов вазоактивных гормонов, которые могут служить маркерами формирования того или иного синдрома при возникновении хронического гломерулонефрита. Так, маркером развития остро-нефритического синдрома в дебюте ХГН следует считать генотип -6AG гена AGT ($OR=2,62$), а аллель 460W гена ADD1 является маркером формирования мочевого синдрома ($OR=1,73$).

Литература

1. Тареева, И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И. Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1996. – Т. 68, № 6. – С. 5-10.
2. Маколкин, В.И. Внутренние болезни : учеб. для студентов мед. вузов / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко – М. : Медицина, 1999. – 562 с.
3. Шилов, Е.М. Иммунопатология болезней почек / Е. М. Шилов // Нефрология : руководство для врачей / Ю. Г. Аляев, А. В. Амосов, С. О. Андросова [и др.] ; под ред. И. Е. Тареевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2000. – С. 132-144.

4. Внутренние болезни / Под. ред. проф. Г.И. Бурчинского. — 4-е изд., перераб. и доп. — К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. — 656 с.
5. Ткалич, Л.М. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью / Л. М. Ткалич, Л. И. Зибницкая, Е. В. Калюжина [и др.] // Нефрология. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 40-44.
6. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. : отчёт по данным регистра Рос. диализ. о-ва / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 6-85.

THE ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHIC MARKERS OF GENES OF VASOACTIVE HORMONES WITH THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

**O.N. LITOVKINA E.V. NEKIPELOVA K.I. PROSHCHAEV O.A. EFREMOVA
T.I. YAKUNCHENKO**

***Belgorod National
Research University***

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

The article presents the results of a study of association of polymorphic markers of vasoactive hormones genes with clinical syndromes of onset of chronic glomerulonephritis. Found that a marker of acute nephritic syndrome in the debut of chronic glomerulonephritis should be considered as the genotype - 6AG gene AGT, and the 460W allele of the ADD1 gene is a marker for the formation of urinary syndrome.

Keywords: genes of vasoactive hormones, chronic glomerulonephritis, clinical syndromes of chronic glomerulonephritis.