

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА-3 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

**Т. А. Дегаева, О. Г. Радайкина, А. А. Усанова,
Л. Н. Гончарова, В. Н. Антипова, И. Х. Фазлова,
Н. Н. Гуранова**

В работе проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия. Выявлено распределение генотипов гена NOS3 у здоровых лиц, больных артериальной гипертензией, и лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 ассоциирован с артериальной гипертонией у больных, проживающих на территории РМ.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой самую частую хроническую патологию, с которой приходится иметь дело врачам любой специальности. Гетерогенность этиологии и механизмов формирования высоких цифр АД в настоящее время общепринята клиницистами-кардиологами [1].

Сахарный диабет (СД) II типа как сопутствующее заболевание часто встречается у больных артериальной гипертонией, значительно увеличивая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [2]. Повышенное внимание к этому заболеванию связано с тем, что эксперты предсказывают значительный рост числа больных СД во всем мире — с 250 млн в 2007 г. до 380 млн в 2025 г. В этой ситуации правильный выбор антигипертензивной терапии, а также учет других факторов, определяющих прогноз больных АГ и СД II типа, становится особенно важен.

Неблагоприятный прогноз у больных СД II типа определяется главным образом развитием макро- и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет является самой частой причиной слепоты у взрослых, а среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, это заболевание встречается в 30 % случаев.

Наряду с другими факторами, в развитии осложнений СД огромное значение при-

дается повышенному АД, распространенность которого у больных СД II типа выше, чем в общей популяции (более чем в половине всех случаев). Наличие АГ значительно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД II типа. Однако и у больных АГ вероятность заболеть СД II типа существенно выше. К отличительным признакам, характеризующим течение АГ у больных СД II типа, можно отнести более частое выявление увеличения пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД), что в последние годы неизменно ассоциируется с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений. АГ является дополнительным фактором риска. Основной причиной смерти больных СД II типа является инфаркт миокарда (ИМ).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются многофакторными, они развиваются под влиянием средовых и генетических факторов риска. Среди них ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), LDLR, APOB, APOE, LPL, CETP, SREBP [3]. Это гены метаболизма липидов, ренин-ангиотензиновой системы, калликреин-кининового пути и другие [4]. Многие из этих генов локализованы и секвенированы. Принимая во внимание высокий уровень заболеваемости артериальной гипертонией и сахарным диабетом и

© Дегаева Т. А., Радайкина О. Г., Усанова А. А., Гончарова Л. Н., Антипова В. Н., Фазлова И. Х., Гуранова Н. Н., 2013

обусловленный ими уровень смертности, нельзя не признать актуальность этих исследований и для населения нашей республики.

Целью данной работы является молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NOS3 в популяциях людей, проживающих на территории Республики Мордовия.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи.

1. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у здоровых лиц, проживающих на территории Республики Мордовия.

2. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертензией, проживающих на территории Республики Мордовия.

3. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 80 образцов ДНК, которые были получены с использованием набора «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» из цельной венозной крови человека. Выборки больных с АГ и СД (14 мужчин и 46 женщин в возрасте от 22 до 77 лет), а также группа потенциально здоровых людей (20 человек в

возрасте от 20 до 77 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин) формировались на базе кардиологического и ревматологического отделений ГУЗ «Мордовская республиканская клиническая больница». В исследование были включены больные, не являющиеся родственниками.

Диагноз устанавливался на основании критериев экспертов ВОЗ. В целом обследование включало сбор жалоб и анализ анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, общий и биохимический анализ крови (липидный спектр, гликемический профиль), проведение эхокардиографического и доплеровского исследования, консультации невролога и окулиста.

Кровь у больных забирали натошак из локтевой вены по 5 мл. В качестве антикоагулянта использовался 3,8% цитрат натрия.

Методы исследования: выделение образцов ДНК из крови с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс»; проведение ПЦР с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс»; электрофорез ДНК в агарозном геле; обработка результатов анализа электрофореза; статистическая обработка результатов.

Результаты исследования. Были получены электрофореграммы, демонстрирующие распределение фрагментов ДНК с разной относительной молекулярной массой (рис. 1).

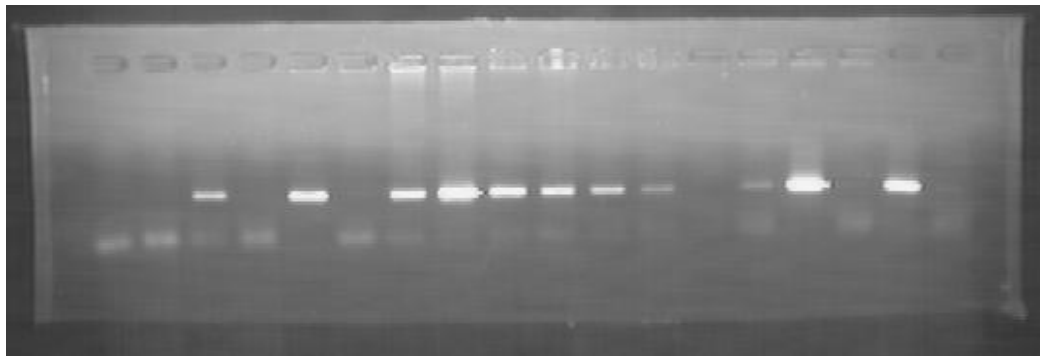


Рис. 1. Электрофореграммы ядерной ДНК, полученной в результате ПЦР-анализа

Проанализированы параметры полиморфизма гена NOS3 (частоты генотипов, аллелей, гетерозиготность). Проведен анализ ассоциации полиморфного маркера этого гена с артериальной гипертензией. В данном исследовании в популяции людей, проживающих на территории Республики Мордовия, проана-

лизированы параметры полиморфизма гена NOS3:

генотип 786 Т/Т дикий тип (предпочтительный);

генотип 786 С/Т гетерозигота;

генотип 786 С/С мутантный (патологический).

В группе потенциально здоровых людей распределение генотипов следующее: 10 % NOS3 C/C, 70 % NOS3 C/T, 20 % NOS3 T/T.

Оценка гетерозиготности 0,7. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) отсутствовала (рис. 2).

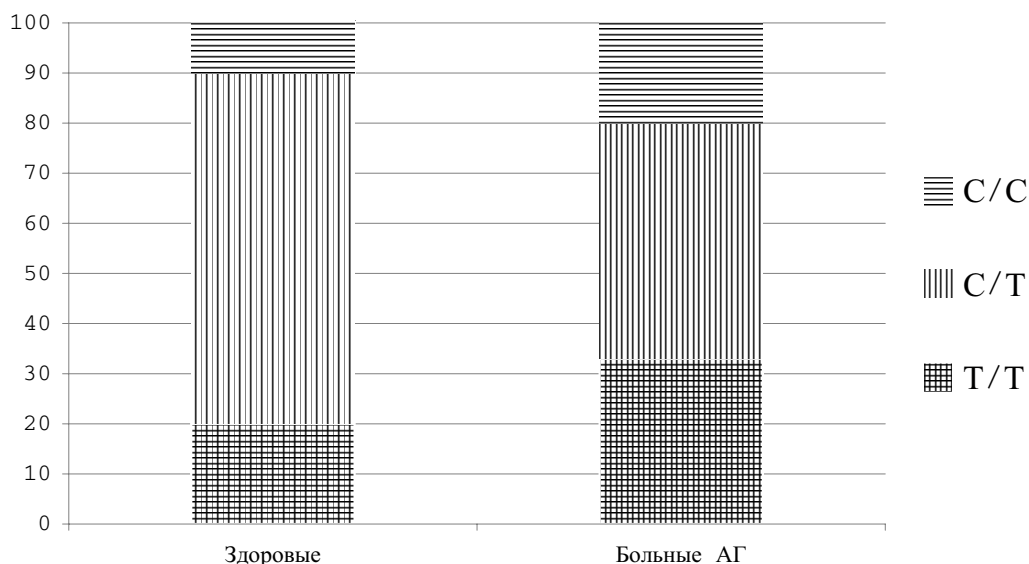


Рис. 2. Соотношение генотипов по группам, %

В группе больных артериальной гипертензией распределение генотипов составило: 20 % NOS3 C/C, 47 % NOS3 C/T, 33 % NOS3 T/T. Оценка гетерозиготности 0,47. Гипертрофия миокарда левого желудочка была у

29 больных, что составило 97 % от числа исследуемых в данной группе (рис. 3). У 1 человека (3 %) ГМЛЖ отсутствовала. Его генотип T/T.

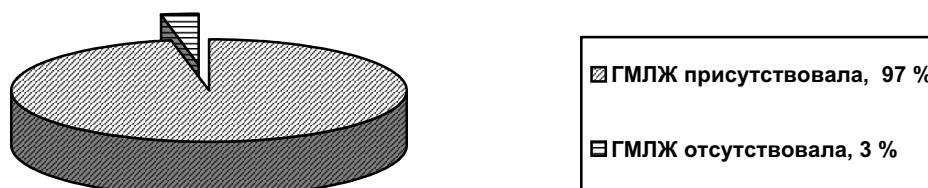


Рис. 3. Наличие ГМЛЖ у больных артериальной гипертензией

Группа больных артериальной гипертензией была проанализирована по времени возникновения заболевания. Из 30 человек у 7 (23 %) наблюдалось раннее начало АГ в возрасте до 45 лет. Распределение генотипов составило: 29 % NOS3 C/C, 57 % NOS3 C/T, 14 % NOS3 T/T (рис. 4).

У больных артериальной гипертензией в 2 раза чаще, чем у потенциально здоровых людей, выявляли гомозиготы с патологическим генотипом CC промотора гена eNOS. Полученные данные позволяют предположить патогенетическое значение данного полиморфизма в развитии артериальной гипер-

тонии в исследуемой популяции. В эксперименте установлено, что наличие аллеля С в положении 786-го промотора гена eNOS приводит к снижению его активности на 52 %, а формирующийся в результате этого недостаток eNOS является причиной сниже-

ния синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS3) ассоциирован с АГ у больных, проживающих на территории РМ.

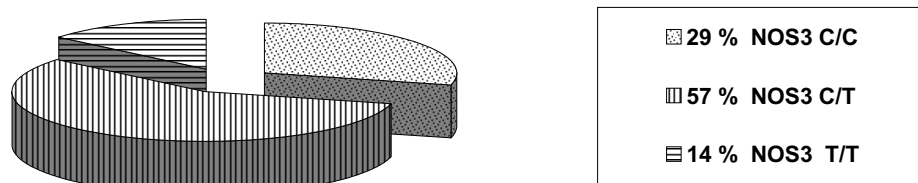


Рис. 4. Распределение генотипов у больных артериальной гипертензией с началом заболевания в возрасте до 45 лет

Генетическое тестирование мало меняет стратегию лечения больных артериальной гипертензией, однако знание мутаций, вызывающих АГ у каждого отдельного человека, позволяет осуществлять наблюдение за пациентом с более раннего возраста, своевременно определять развитие у них признаков повышения АД и назначать лечение.

Выводы. Из потенциально здоровой группы аллели NOS3 C/C, C/T, T/T найдены с частотой 10, 70, 20 % соответственно. Оценка гетерозиготности составляет 0,7.

В группе больных артериальной гипертензией распределение генотипов следующее: 20 % NOS3 C/C, 47 % NOS3 C/T, 33 % NOS3 T/T. Оценка гетерозиготности 0,47.

Патологический генотип C/C промотора гена NOS3 у больных артериальной гипертензией выявляется достоверно чаще, чем в здоровой популяции.

Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS3) ассоциирован с артериальной гипертензией у больных, проживающих на территории РМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Оганов Р. Г.** Развитие профилактической кардиологии в России / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3 (3), ч. 1. — С. 10–14.
2. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, О. В. Вихирева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
3. **Тихомирова М. М.** Генетический анализ / М. М. Тихомирова. — Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. — 280 с.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.

Поступила 07.12.2012.