

Влияние полиморфизмов гена NAT2 на синтез витамина D у больных артериальной гипертензией

А.А.Свистунов*, О.В.Шевченко**, Е.Н.Бычков**, В.Б.Бородулин***

* Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

** Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского

*** ООО «Геночип», Саратов

Витамин D представлен кальциферолами – группой жирорастворимых гормонов секо-стероидной природы. К кальциферолам относятся витамины D₂, D₃, D₄, D₅ и их производные. Наиболее важен из них витамин D₃ (холекальциферол), синтезируемый в коже путем фотолиза дегидрохолестерола. Витамин D₃ биологически инертен, однако подвергается биоактивации в результате двойного гидроксирования (вначале в печени, с образованием прогормона кальцидиола, а затем в почках, с образованием кальцитриола). Накоплены данные о роли витамина D во многих паракринных и аутокринных процессах, важных для функционирования нервной системы. Важным эффектом витамина D является повышение проницаемости эпителия кишечника для Ca⁺⁺. Ионы Ca⁺⁺, в свою очередь, за счет накопления в цитозоле гладкомышечных волокон способствуют спазму артериол. Существуют работы, показывающие связь низкого уровня витамина D с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [4], однако доказательств этой взаимосвязи недостаточно.

Известно, что реакция ацетилирования (замещение атомов водорода в ор-

ганических соединениях остатком уксусной кислоты CH₃CO), осуществляется N-ацетилтрансферазой, которая представлена двумя изоферментами: N-ацетилтрансферазой 1 (NAT1) и N-ацетилтрансферазой 2 (NAT2). Наибольший интерес для исследователей представляет полиморфизм NAT2. Реакция ацетилирования является ключевой в превращении ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) в ацетоацетил-КоА и необходима для синтеза холестерина, а в дальнейшем и образования витамина D.

Целью исследования явилось изучение полиморфизмов «медленного» ацетилирования у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и проведение корреляционного анализа между выраженностью аллельных вариантов гена NAT2 и концентрацией витамина D в крови.

Материалы и методы

Обследованы 40 больных эссенциальной АГ в возрасте от 25 до 55 лет, проходящих лечение в кардиологическом стационаре г. Саратова. Проводилось стандартное клинично-инструментальное обследование больных, а также ряд допол-

нительных генетических и биохимических анализов. Изучались аллельные варианты гена NAT2 (NAT2*5A, NAT2*5B, NAT2*6B, NAT2*7B), приводящие к «медленному» ацетилированию. В работе использовался один из самых эффективных на сегодняшний день методов генетического тестирования – исследование на биочипах (методика ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН), включающий обратную транскрипцию РНК пациента с последующей мультиплексной амплификацией продуктов химерных генов и гибридизацию амплифицированных фрагментов на биочипе. (Возможность изучения полиморфизмов на чипах в ходе исследования предоставлена ООО «Геночип» г.Саратов). Уровень витамина D определяли с помощью тест-системы для иммунохемилюминесцентного анализатора «IMMULITE» фирмы «DPC» США. Следует заметить, что определение активного витамина D 1,25-дигидроксиролекальциферола (1,25(OH)2D3) является не слишком пригодным показателем для оценки общего содержания витамина D. Поэтому в данной работе оценивалась другая форма витамина D, обладающая меньшей биологической активностью – 25-гидроксиролекальциферол (25(OH)D3). Эта форма представляет собой основную циркулирующую форму витамина D и отражает содержание в организме витамина D2 – эргокальциферола и витамина D3 – холекальциферола.

Результаты и их обсуждение

У больных, участвующих в исследовании, концентрация 25-гидроксиролекальциферола находилась в пределах от 0,472 до 4,254 нмоль/л. Синтез холестерина в основном (до 90%) происходит в печени. Этот процесс включает

35 стадий, основными из которых являются: 1. Превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту. 2. Образование изопентенилдифосфата. 3. Образование сквалена. 4. Циклизация сквалена в холестерин. Ацетил-КоА – макроэнергетический продукт конденсации коэнзима А с уксусной кислотой. Именно в форме ацетил-КоА уксусная кислота участвует в синтезе холестерина. Кофермент А (КоА) – кофермент ацетилирования (один из важнейших коферментов); принимает участие в реакциях переноса ацильных групп. КоА действует в качестве промежуточного звена, связывающего и переносящего кислотные остатки на другие вещества. Процесс превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА обеспечивается ферментом ацетил-КоА-ацетилтрансферазой и может быть зависим от аллельных вариантов гена NAT2. Среди больных, участвующих в исследовании, «медленными» ацетиляторами явились: по аллельному варианту NAT2*5A (341 T→C) – 4 человека, по аллельному варианту NAT2*5B (481 T→C) – 3 человека, по аллельному варианту NAT2*6B (590 G→A) – 6 человек, по аллельному варианту NAT2*7B (857 G→A) – не было. Изучение взаимосвязи и взаимовлияния между изучаемыми показателями (аллели NAT2 и уровень витамина D) выполнялось с помощью корреляционного анализа Кендалла. Получены следующие зависимости: между частотой аллеля NAT2*5A (341 T→C) и уровнем витамина D3 ($p<0,05$), коэффициент корреляции 0,258; между частотой аллеля NAT2*5B (481 T→C) и уровнем витамина D3 ($p<0,05$), коэффициент корреляции 0,231; между частотой аллеля NAT2*6B (590 G→A) и уровнем витамина D3 ($p<0,05$), коэффициент корреляции 0,25.

Таким образом, можно предположить, что «медленные» аллельные варианты гена NAT2 способствуют снижению уровня фермента ацетил-КоА-ацетилтрансферазы, замедляя тем самым реакцию превращения Ацетил-КоА в ацетоацетил-КоА и нарушая всю многоэтапную цепь синтеза холестерина. В исследовании показано, что пациенты, являющиеся «медленными» ацетиляторами, имеют достоверно более низкий уровень витамина Д. Очевидно, что при мутации гена, кодирующего фермент ацетил-КоА-ацетилтрансферазу, страдает синтез холестерина, что может существенно снижать риск развития кардиоваскулярных осложнений у больных АГ.

Выводы

В настоящее время представляет интерес дальнейшее изучение молекулярно-генетических связей между выраженностью «медленных» аллельных вариантов гена NAT2 (с использованием методики гидрогелевых биочипов) и концентрацией ионов Ca^{++} и холестерина у больных АГ, влияющих на прогноз течения заболевания. Вопрос о назначении витамина Д пациентам, имеющим «медленные» ал-

лельные варианты гена NAT2, с целью профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. **Голденкова-Павлова И.В.** Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека. / Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. и др. // Генетика: журнал Российской академии наук. – 2006. – Т. 42. – №8. – С. 1143-1150.
2. **Hein D.W.** Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / Hein D.W., Doll M.A, Fretland A J. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2000. – №9 (1). – P.29-42.
3. **Vatsis K.P.** Nomenclature for N-acetyltransferases. / Vatsis K.P., Weber W.W., Bell D.A. // Pharmacogenetics. – 1995 – № 5 (1). – С. 1-17.
4. **Jared P.** Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. / Jared P., Reis et al. // Pediatrics. – 2009. – №124. – С.371-379.