

Изучение некоторых генетических полиморфизмов у пациентов европеоидной расы с артериальной гипертонией

Н.Б.Сидоренкова¹, Н.В.Терентьева¹, Г.И.Костюченко², А.В.Гриджина²,
А.В.Манукян¹, М.А.Пляшешников¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

² Алтайская краевая клиническая больница», Барнаул

Неуклонно растущая заинтересованность современных исследователей проблемой генетических полиморфизмов, открывает широкие перспективы в переосмыслении и более глубоком понимании механизмов возникновения и прогрессирования большинства известных болезней. Не является исключением и эссенциальная артериальная гипертония – многофакторное заболевание, при котором полиморфизмы в различных генах рассматривают в комплексе с экзогенными факторами. По разным оценкам генетический компонент составляет от 20 до 40 % общей суммы участия других факторов в развитии артериальной гипертонии [1]. В настоящее время дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, гемореологические нарушения, дислипидемия и другие нарушения в системе гомеостаза являются важными маркерами риска развития наиболее значимого осложнения артериальной гипертонии - атеротромбоза [1]. Вероятно, большое значение в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний могут оказывать полиморфизмы генов си-

стемы гемостаза. В исследовании Bertina R.M. et al. показано, что полиморфизмы G1691A (FV Leiden) в гене фактора V свертывающей системы крови, G20210A в гене протромбина, а также полиморфизм C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) принимают участие в развитии тромботических состояний. Кроме того, резистентность к активированному протеину С вследствие мутации FV Leiden является в настоящее время наиболее частой причиной наследственных тромбопатий [2]. У носителей мутации G20210A гена FII, концентрация протромбина может быть на 30% больше, чем у лиц с нормальным генотипом [3, 4]. Полиморфизм C677T в гене MTHFR приводит к термолабильности фермента и, вследствие этого, к снижению его удельной активности. У гомозиготных и гетерозиготных лиц по T аллелю может наблюдаться повышение уровня гомоцистеина плазмы крови, что способствует повреждающему воздействию на эндотелий сосудов и влияние на ряд показателей системы гемостаза [5].

Целью исследования является изучение распространенности полиморфиз-

ма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизма G20210A гена протромбина FII и G1691A гена V фактора свертываемости крови у больных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В исследование было включено 35 пациентов, мужского пола, европеоидной расы, с артериальной гипертензией. Средний возраст исследуемых составил $50,6 \pm 5,9$ лет. В исследование не включались пациенты с обострением ишемической болезни сердца, требующие назначения антиишемической терапии, с инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев, имеющие мозговые сосудистые события давностью менее 12 месяцев, а также пациенты с документированным сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью, фракция выброса левого желудочка которых, составила менее 30 %. Диагноз артериальной гипертензии, ее стадии и степени, расчет риска развития осложнений определялись на основании классификации ЕОАГ и ЕОК (2007). Определяли уровень общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови, креатинина. Эхокардиокардиографическое исследование проводили на ультразвуковой системе «Sonos 2500» (Hewlett Packard) в одномерном, двумерном, импульсно-волновом и постоянно-волновом доплеровских режимах. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий, оценивали толщину индекса интима-медиа, а также наличие атеросклеротической бляшки.

Для определения носительства мутации С677Т гена МТНFR, характеризующей нарушение активности данного фермента, мутаций G20210A гена протромбина FII и G1691A гена V фактора свертываемости крови использовалась полимеразная цепная реакция с последующей рестрикцией амплификатов и оценкой продуктов рестрикции с помощью электрофореза.

Результаты и их обсуждение

Выявлена большая распространенность факторов риска: курение – у 22 пациентов, избыточная масса тела – у 25 пациентов, дислипидемия – у 17 пациентов. Диагностированы следующие признаки: сужение артерий глазного дна – у 26 обследованных, гипертрофия левого желудочка – у 14 пациентов, ультразвуковое подтверждение атеросклероза сонных артерий – у 29 пациентов. У всех пациентов с артериальной гипертензией не было выявлено полиморфизмов G20210A гена протромбина F II и G1691A гена V фактора свертываемости крови, что свидетельствует об отсутствии предрасположенности к наследственным тромбопатиям.

Распределение генотипов по полиморфизму С677Т гена МТНFR представлен в таблице. Генотипы распределились следующим образом: гомозиготное носительство С аллеля (СС генотип) присутствовало у 18 пациентов (в 58,1 % случаев); гетерозиготное носительство (СТ генотип) – у 9 пациентов (в 29,0% случаев); гомозиготное носительство Т аллеля (ТТ генотип) – у 4 пациентов (в 12,9% случаев).

**Полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы
у пациентов с артериальной гипертензией**

Генотип МТНFR	Пациенты с артериальной гипертензией	
	Абсолютное число	%
СС	18	58,1
СТ	9	29,0
ТТ	4	12,9

Примечание: СС – гомозиготное носительство С аллеля полиморфизма С677Т гена МТНFR, СТ – гетерозиготное носительство Т аллеля, ТТ – гомозиготное носительство Т аллеля

Выводы

У пациентов с артериальной гипертензией мужского пола, европеоидной расы, полиморфизмы генов протромбина FII и V фактора свертываемости крови не выявлены, что свидетельствует об отсутствии предрасположенности к наследственным тромбопатиям. Распространенность полиморфизма С677Т гена МТНFR, детерминирующего сниженную энзиматическую активность данного фермента, у больных с артериальной гипертензией оказалось высокой, что свидетельствует о нарушении обмена метионина у данной категории пациентов.

Список литературы

1. *Латифуллин И.А.* Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертензии с точки зрения генетической предрасположенности к развитию заболевания // И.А.Латифуллин М.Г.Андреева, А.Н.Аскарова. Р.Г. Мухаммадиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2003. – №2. – С. 28-32.
2. *Bertina R.M.* Mutation in blood

coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / BP Koeleman, T Koster, FR Rosendaal // Nature – 1994. № 4 – С. 64-7.

3. *Kyrle P.A.* Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene/ PA Kyrle Mannhalter C, Beguin S, St_mpflen A, Hirschl M, Weltermann A, Stain M, Brenner B, Speiser W, Pabinger I, Lechner K, Eichinger S. // Arterioscler Thromb Vasc Biol – 1998. – №12: – С. 87-91.

4. *Poort S.R.* A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / SR Poort, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM // Blood – 1996. – С. 25-31.

5. *Frosst P.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase/ PA Frosst, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van der Heuvel LP, Rosen R // Nat Genet – 1995 – №10. – С 98-111.