

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2 C (1799998) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нуритдинов Н.Н.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистон

✓ *Резюме*

Анализ результатов по изучению особенностей аллельного полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) альдостеронсинтазы у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) позволил выявить тенденцию к увеличению количества гомозигот T/T локуса в больных ХСН с высокими отношениями шансов, свидетельствующие о повышении риска развития ХСН. Мутантный генотип T/T полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) можно рассматривать в качестве самостоятельного генетического маркера, ассоциируемого с тяжелыми нарушениями почечных функций сопровождающиеся значительным снижением СКФ у пациентов ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена, функция почек

CYP11B2 (rs1799998) ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА ЎРГАНИШ

Нуритдинов Н.Н.

Тошкент тиббиёт академияси

✓ *Резюме*

Сурункали юрак этишмовчилиги беморларида CYP11B2 (rs1799998) альдостеронсинтаза гени полиморфизмини баҳолаш беморларда гомозигот T/T локуса кўпайиши натижасида СЮЕ гуруҳида касаллик ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланди. CYP11B2 (rs1799998) гени полиморфизмининг гомозигот T/T генотипи СЮЕ да мустақил генетик маркер сифатида коптокчалар фильтрацияси тезлиги пасайиши билан кечувчи буйраклар функцияси бузилиши билан ассоциаланди.

Калит сўзлар: сурункали юрак этишмовчилиги, , ген полиморфизми, буйрак дисфункцияси

STUDY OF CYP11B2 C (1799998) GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Nuritdinov N.N.

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

✓ *Resume*

Analysis of the results on the study of the characteristics of the allelic polymorphism of the CYP11B2 gene (rs1799998) aldosterone synthase among CHF patients revealed a trend towards an increase in the number of T / T homozygotes of the rs1799998 locus of the CYP11B2 gene in the group of CHF patients with high odds ratios, indicating an increased risk of developing CHF. The mutant T / T genotype of the CYP11B2 gene polymorphism (rs1799998) can be considered as an independent genetic marker associated with severe renal dysfunction accompanied by a significant decrease in GFR in CHF patients.

Key words: chronic heart failure, gene polymorphism, renal dysfunction

Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - одна из важнейших проблем современной кардиологии, вследствие широкого распространения и неблагоприятного прогноза, несмотря на значительный прогресс в оптимизации его лечения [1,4]. В настоящее время в мире проводится целый ряд приоритетных исследований по совершенствованию диагностики и лечения ХСН, в том числе определению прогностической значимости молекулярно-генетических методов в диагностике заболевания, разработка персонализированных подходов к лечению и прогнозирование течения заболевания с применением высокотехнологичных генетических исследований [2,6]. По данным многоцентровых исследований, свидетельствующие о том, что активность полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) имеет важное значение в патогенезе ХСН и ассоциируется с 4-х кратным увеличением продукции альдостерона, повышенный уровень которого напрямую коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами среди пациентов с сердечной недостаточностью [3,5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 (1799998) у больных ХСН.

Материал и методы

Для проведения генетического исследования были обследованы 152 больных ХСН в возрасте 35-60 лет узбекской национальности, средний возраст которых составил $53,9 \pm 7,4$ года. Больные были разделены на группы согласно тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. 31 больных составили с I ФК, 62 - II ФК и 59 больных - III ФК ХСН. Контрольную группу составили 102 здоровых лиц узбекской национальности. Генетические исследования проводили методом ПЦР в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по EPI.

Результаты и обсуждение

С учетом соответствия наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов локуса rs1799998 гена CYP11B2 по PХВ ($p > 0,05$), в

изученных группах, нами проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов данного генетического полиморфизма, как среди лиц группы контроля, так и среди пациентов с ХСН.

В контрольной группе (n=102) доля носительства частот аллелей С и Т составила 51.5% (n=105) и 48.5% (n=99). Вместе с этим, носительство С/С и С/Т генотипов выявлялось в 25.5% (n=26) и 52.0% (n=53) случаях. При этом, важно указать, что в данной группе, также регистрировались и случаи носительства функционально неблагоприятного генотипа Т/Т, что составило 22.5% (n=23).

В то же время, частоты аллелей С и Т в группе больных с ХСН (n=134) имели несколько иные значения, а именно, они зарегистрированы в 46.6% (n=125) и 53.4% (n=143) случаях. Кроме того, в отношении частоты генотипа С/С установлена практически одинаковая доля, соответствовавшая 25.4% (n=34). Однако, несколько большая доля по сравнению с контролем зарегистрирована среди носителей генотипов С/Т (42.5%, n=57) и Т/Т (32.1%, n=43), что свидетельствует о возможной роли функционально неблагоприятных гетерозиготного (С/Т) и мутантного (Т/Т) генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) в развитии ХСН.

С целью изучения особенностей распределения генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 ХСН в зависимости от состояния скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больные были разделены в 2 группы: 1 группа больные (n=88) с уровнем СКФ, находившейся в диапазоне 60-90 мл/мин/м² и 2 группа (n=46) с уровнем СКФ ниже 60 мл/мин/м².

Анализ распределения генотипов в 1 группе больных (n=88) показал наличие наиболее высокой доли носителей дикого генотипа С/С, что составило 30.7% (n=27) против 25.5% (n=26) в контроле и против 25.4% (n=34) в основной группе больных. В то же время, носительство гетерозиготного генотипа С/Т (43.2%; n=38) определялось несколько реже в сравнении с контролем (52.0%; n=53), и, почти не отличалось от такового в основной группе ХСН (42.5%; n=19). Доля же мутантного генотипа Т/Т оказалась несколько выше (26.1%; n=23) по сравнению с контрольными значениями

(22.5%; n=23) и ниже к таковому в основной группе (32.1%; n=43) (табл.1).

Таблица 1

Частота распределения генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) в группах больных ХСН и контроля

Группы	n	Генотипы					
		C/C		C/T		T/T	
		n	%	n	%	n	%
1 группа (СКФ = 60-90 мл/мин)	88	27	30.7	38	43.2	23	26.1
2 группа (СКФ <60 мл/мин)	46	7	15.2	19	41.3	20	43.5
Основная группа больных	134	34	25.4	57	42.5	43	32.1
Контрольная группа	102	26	25.5	53	52.0	23	22.5

Во 2 группе больных (n=46) генотип C/C регистрировался весьма реже как, по сравнению с контролем и основной группой, так, и, по отношению к аналогичному в 1 группе больных, составляя при этом 15.2% (n=7) случая. Вместе с этим, доля носительства генотипа C/T (41.3%; n=19) почти соответствовала таковой в основной группе и в 1 группе больных, но одновременно регистрировалась весьма реже в сравнении с частотой в контрольной группе (52.0%; n=53). В отношении доли носительства генотипа T/T зарегистрирована его наибольшая частота (43.5%; n=20) в сравнении с контролем, группой больных ХСН и 1 группой больных. Следовательно, выявленные различия в доле носительства генотипа T/T полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998), установленные во 2 группе больных с СКФ <60 мл/мин/м², могут свидетельствовать об ассоциации T/T генотипа с развитием нарушения СКФ почек. Для подтверждения данного факта мы провели сравнительный анализ различий в распределении частот генотипов

полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) среди всех изученных групп. сравнительный анализ различий в частоте генотипических вариантов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) между контрольной группой и группой пациентов с СКФ <60 мл/мин/м². А именно, статистически установлено наличие тенденции к снижению защитного воздействия гомозиготного генотипа C/C по отношению к формированию почечных нарушений, выразившееся его наибольшей частотой во 2 группе (15.2% против 25.5%; $\chi^2=1.9$; p=0.1; OR=0.5; 95% CI: 0.21-1.32). Наряду с этим, весьма высокое статистически достоверное различие установлено в распределении мутантного генотипа T/T, частота которого среди больных оказалась выше в 2.6 раз (43.5% против 22.5%; $\chi^2=6.7$; p=0.01; OR=2.6; 95% CI: 1.25-5.6) при отсутствии значимых различий в частоте распределения гетерозиготного генотипа C/T (41.3% против 52.0%; $\chi^2=1.4$; p=0.2; OR=0.6; 95% CI: 0.32-1.31) (табл.2)

Таблица 2

Различия в частоте генотипических вариантов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 контрольной группой и 2 группой больных ХСН

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	2 группа (СКФ <60 мл/мин/м ²)		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
C/C	7	15.2	26	25.5	1.9	0.1	0.5	0.21- 1.32
C/T	19	41.3	53	52.0	1.4	0.2	0.6	0.32- 1.31
T/T	20	43.5	23	22.5	6.7	0.01	2.6	1.25- 5.6

Исходя из полученных данных, установленные различия в распределении дикого генотипа С/С, низкая частота которого, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдалась среди пациентов ХСН с СКФ <60 мл/мин (15.2%) свидетельствуют о снижении его протективной роли, т.е., защитном эффекте данного генотипа в отношении развития тяжёлого течения ХСН. Выявленное, в тоже время, статистически значимое высокое различие в частоте распределения неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т среди пациентов ХСН с СКФ <60 мл/мин/м² по сравнению с группой контроля ($\chi^2=6.7$; P=0.01) позволяют выделить, что генотипический вариант Т/Т локуса rs1799998 гена СYP11B2 играет важную роль в формировании высокого риска развития тяжёлого течения ХСН с СКФ<60 мл/мин/м² в качестве самостоятельного

генетического маркера. Согласно коэффициенту соотношения шансов риск развития ХСН с СКФ <60 мл/мин/м² при носительстве данного генотипического варианта может увеличиваться в 2.6 раз.

Кроме того, сравнительный анализ различий в частоте вариантов генотипов полиморфизма гена СYP11B2 (rs1799998) между 1 и 2 группами, позволил выявить наличие существенных различий в распределении дикого генотипа С/С, частота которого превышала в 1 группе больных (30.7% против 15.2%; $\chi^2=3.8$; p=0.05; OR=0.4; 95% CI: 0.16-1.02) по сравнению с его частотой во 2 группе. Установленный факт можно объяснить возможной протективной ролью данного генотипа в отношении почечных нарушений и снижения СКФ у пациентов с ХСН в 1 группе (табл.3).

Таблица 3

Различия в частоте генотипических вариантов полиморфизма rs1799998 гена СYP11B2 в 1 и 2 группах больных ХСН

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	1 группа (СКФ =60-90 мл/мин/м ²)		2 группа (СКФ <60 мл/мин/м ²)					
	n	%	n	%				
С/С	27	30.7	7	15.2	3.8	0.05	0.4	0.16- 1.02
С/Т	38	43.2	19	41.3	0.04	0.8	0.9	0.44- 1.90
Т/Т	23	26.1	20	43.5	4.2	0.04	2.2	1.03- 4.61

Что же касается гетерозиготного генотипа С/Т, то различия в его частоте среди групп не имели статистически значимый характер и не достигали единицы (43.2% против 41.3%; $\chi^2<3.85$; p>0.05; OR=0.9; 95% CI: 0.44-1.90).

Противоположная картина между группами наблюдалась в различиях мутантного генотипа Т/Т, частота которого в 2.2 раза статистически достоверно оказалась выше среди больных 2 группы с СКФ <60 мл/мин/м² (26.1% против 43.5%; $\chi^2=4.2$; p=0.04; OR=2.2; 95% CI: 1.03-4.61). Данное значимое различие в распределении генотипа Т/Т доказывает его роль в формировании почечных нарушений, приводящие к снижению СКФ <60 мл/мин/м².

Анализируя описанные результаты следует отметить, что снижение частоты дикого генотипа С/С среди пациентов ХСН с СКФ <60 мл/мин/м² (15.2% против 30.7%)

по сравнению с пациентами ХСН с СКФ =60-90 мл/мин/м², вновь доказывает о потере его защитной роли в отношении развития тяжелой ХСН с выраженным снижением СКФ. Кроме того, увеличение частоты носительства мутантного генотипа Т/Т, статистически достоверно увеличивает риск развития тяжелого течения ХСН с СКФ <60 мл/мин/м² в 2.2 раза. Эти факты, позволяют заключить, что мутантный генотип Т/Т полиморфизма гена СYP11B2 (rs1799998) можно рассматривать в качестве самостоятельного генетического маркера, ассоциируемого с тяжелыми нарушениями почечных функций сопровождающиеся значительным снижением СКФ у пациентов ХСН.

Выводы

Анализ результатов по изучению особенностей аллельного полиморфизма гена СYP11B2 (rs1799998) среди пациентов ХСН позволил выявить тенденцию к

увеличению количества гомозигот Т/Т локуса rs1799998 гена CYP11B2 в общей группе больных ХСН с высокими отношениями шансов, свидетельствующие о повышении риска развития ХСН. Выявленные статистически высоко достоверные различия в частоте встречаемости неблагоприятного генотипа Т/Т данного полиморфизма гена среди пациентов ХСН в зависимости от уровня СКФ доказывают его важную роль в качестве самостоятельного генетического маркера в повышении риска формирования к ХСН тяжёлого течения с СКФ <60 мл/мин/м².

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*, 2014; 383(9921): 999–1008.
2. Miyajima Y, Toyama T, Mori M. et al. Relationships between kidney dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction: a hospital-based retrospective study. *J Nephrol*. 2021 Jun;34(3):773-780. doi: 10.1007/s40620-020-00940-9. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400138.
3. Qian J, Zhong J, Yan M, et al. Modulation of aldosterone levels by aldosterone synthase promoter polymorphism and association with eGFR decline in patients with chronic kidney disease. *Discovery Medicine*. 2018 Dec;26(145):251-260. PMID: 30695674.
4. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 2013; 113 (6): 646-659.
5. Wang L, Zhou J, Zhang B, et al. Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System : JRAAS*. 2015 Dec;16(4):858-871.
6. Yin C, Gu W, Gao Y, Li Z, Chen X, Li Z, Wen S. Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(6):562-569.

Поступила 09.08.2021