

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-01/09

Полиморфизм генов и профессиональная деятельность как факторы риска развития артериальной гипертензии

Н. Э. Голованова^{1,2}, И. В. Астратенкова¹, И. Ю. Лукьянова^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Российская Федерация, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Для цитирования: Голованова Н. Э., Астратенкова И. В., Лукьянова И. Ю. Полиморфизм генов и профессиональная деятельность как факторы риска развития артериальной гипертензии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 1. С. 4–11. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.101>

Ведущей причиной смертности в современном мире являются хронические неинфекционные заболевания, а ведущим метаболическим фактором риска — повышенное артериальное давление. В настоящее время хорошо известна роль активных форм кислорода в развитии артериальной гипертензии, также актуальной областью изучения является влияние эпигенетических факторов, таких как социальная среда, режим дня, питание в сочетании с генетической предрасположенностью. Целью нашего исследования являлось выявление частоты встречаемости полиморфных вариантов гена — маркера артериальной гипертензии ангиотензиногена (rs4762) в сочетании с полиморфизмами генов ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы-2 (rs4880) и каталазы (rs1001179) у врачей скорой медицинской помощи, страдающих артериальной гипертензией. В исследовании приняли участие 20 испытуемых, у которых диагноз артериальной гипертензии устанавливался до включения в исследование. Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из эпителиальных клеток ротовой полости. Генотипирование образцов проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. По результатам нашего исследования вариант AGT TT в данной группе выявлен не был, AGT CT встречался только у пяти человек. В остальных случаях (75 %) развитие болезни не связано с присутствием неблагоприятного аллеля данного гена. При этом у 50 % обследованных нами выявлено наличие неблагоприятного аллеля T гена фермента каталазы, а у 80 % — аллеля T гена фермента супероксиддисмутазы-2. Так как профессиональная деятельность врачей ско-

рой медицинской помощи является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии, то выявленное нами наличие большой доли неблагоприятных аллелей ферментов антиоксидантной системы в их геномах свидетельствует об увеличении персонального риска данного заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, ангиотензиноген, супероксиддисмутаза, каталаза.

Введение

В современном мире хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются ведущей причиной смертности и составляют около 74 %. Эти показатели значительно выше в странах с низким и средним уровнем дохода, на которые приходится более трех четвертей глобальной смертности от ХНИЗ (31,4 млн чел.)¹. С точки зрения атрибутивной смертности, ведущим метаболическим фактором риска в мире является повышенное артериальное давление (с которым связано 19 % глобальных смертей), за которым следуют повышенный уровень глюкозы в крови, избыточный вес и ожирение². Основной задачей снижения смертности от ХНИЗ является разработка программ по снижению влияния поведенческих и метаболических факторов риска. Несмотря на то что артериальная гипертензия (АГ) ассоциирована с полиморфизмом генов ангиотензиногена, β 1-адренергического рецептора, цитохрома P450 (CYP3A5) и т. д., геномика АГ является одним из противоречивых исследовательских направлений [1]. В то же время влияние эпигенетических факторов, таких как социальная среда, режим дня, питание, в сочетании с генетической предрасположенностью, является актуальной областью изучения. Роль активных форм кислорода в патогенезе АГ в настоящее время доказана [2; 3].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого являлось определение частоты встречаемости полиморфных вариантов гена — маркера артериальной гипертензии ангиотензиногена (*AGT*) в сочетании с полиморфизмами генов ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутаза-2 (*SOD2*) и каталазы (*CAT*) у врачей скорой медицинской помощи, страдающих АГ.

Методы

Исследование проведено на базе отделения скорой медицинской помощи Санкт-Петербургской городской поликлиники № 8, где работают 58 врачей. В нем приняли участие 20 испытуемых с АГ, в том числе 7 мужчин и 13 женщин. Испытуемые, вошедшие в группу, имели одинаковую почасовую нагрузку и не работали по совместительству в других медицинских учреждениях.

Диагноз АГ устанавливался до включения в исследование на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины заболевания, факторов риска, данных клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, соглас-

¹ Noncommunicable diseases // World Heart Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 20.12.2022).

² Global Burden of Disease Collaborative Network, Findings from the Global Burden of Disease Study, 2019 (GBD 2019) // IHME. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата обращения: 20.12.2022).

но рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2020 г. Критерии исключения: вторичная АГ; осложнения АГ (гипертонические кризы, нарушения мозгового кровообращения (геморрагические или ишемические инсульты)); инфаркт миокарда; нефросклероз; сердечная недостаточность; расслаивающая аневризма аорты. Длительность АГ варьировала от 2 до 15 лет. Величина разброса максимального систолического артериального давления (АД) в выборке варьировала от 140 до 220 мм рт. ст. и составила в среднем $156,25 \pm 18,89$ мм рт. ст. Величина разброса максимального диастолического АД варьировала от 85 до 120 мм рт. ст., составив в среднем $94,5 \pm 10,04$ мм рт. ст.

Геномную ДНК выделяли из эпителиальных клеток ротовой полости, используя коммерческий набор «ДНК-сорб-А» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Генотипирование образцов ДНК проводили с использованием наборов реагентов для полимеразной цепной реакции в реальном времени фирмы «Синтол» (Москва). Определение полиморфных вариантов генов выполняли на приборе Real-time CFX96 Touch (BioRad, США) в лаборатории Ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета. У испытуемых определяли полиморфизм гена *CAT* (-262C/T, rs1001179), кодирующего каталазу, гена *AGT* (C521T, rs4762), кодирующего белок ангиотензиноген, и гена *SOD2* (C47T, rs4880), кодирующего митохондриальную супероксиддисмутазу-2.

Статистический анализ материала проводился с использованием программы Microsoft Excel 2013. Достоверность полученных результатов оценивалась с помощью критерия Манна — Уитни для несвязанных выборок и углового критерия Фишера. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе полиморфизма C521T гена *AGT* в обследуемой группе установлена следующая частота встречаемости: СС — 15 чел. (75,0%), СТ — 5 чел. (25,0%), ТТ — 0 чел. (0%). Иными словами, частота встречаемости варианта СС была достоверно выше, чем СТ ($p < 0,01$). Частота встречаемости полиморфизма гена *CAT* (-262C/T) составила: СС — 10 чел. (50,0%), СТ — 9 чел. (45,0%) и достоверно минимальную долю ТТ — 1 чел. (5,0%, $p < 0,01$). При изучении частоты встречаемости носителей различных генотипов гена *SOD2* (+9T/C, rs4880) среди пациентов выявили, что вариант СС встречался у 4 чел. (20,0%), СТ — в 12 случаях (60,0%) и ТТ — у 4 пациентов (20,0%). При статистической обработке полученных данных выявлено, что вариант СТ встречался достоверно чаще, чем варианты СС и ТТ ($p < 0,01$). Если рассматривать сочетание исследованных полиморфизмов трех генов, то наибольшая частота встречаемости (25%) присуща комбинации *SOD2* СТ / *CAT* СТ / *AGT* СС (см. табл.).

Неблагоприятными аллелями в полиморфизмах исследованных генов являются: Т *SOD2*, Т *CAT*, Т *AGT*. В обследованной группе в комбинации полиморфизмов были выявлены пациенты с тремя неблагоприятными аллелями (5 чел., 25%), двумя (9 чел., 45%) и одним (3 чел., 15%). Генотип трех пациентов (15%) не содержал ни одного неблагоприятного аллеля. В группе мужчин среднее количество неблагоприятных аллелей составило 2,29, в группе женщин — 1,54.

Встречаемость (чел.) комбинаций полиморфизмов генов (*SOD2/CAT/AGT*) в обследованной группе из 7 мужчин и 13 женщин

Комбинация полиморфизмов	Мужчины	Женщины	Всего
CC/CC/CC	0	3	3
CT/CC/CC	1	1	2
TT/CC/CC	1	2	3
CC/CT/CC	0	1	1
CT/CT/CC	2	3	5
CT/TT/CC	0	1	1
CT/CC/CT	0	1	1
CT/CT/CT	2	1	3
TT/CC/CT	1	0	1

Обсуждение

В качестве маркера предрасположенности к развитию АГ мы исследовали полиморфизм гена *AGT*. В исследуемом полиморфном варианте *AGT* в положении 521 происходит однонуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т). Результатом такой замены в белке ангиотензиногене в позиции 174 аминокислотной последовательности является замещение аминокислоты триптофан на метионин (Thr174Met). Присутствие в генотипе аллеля Т существенно увеличивает риск развития гипертензии. Этот генотип связан с повышением концентрации ангиотензиногена, что может приводить к увеличению содержания ангиотензина II [4]. Именно поэтому генотип ТТ гена *AGT* представляется наиболее клинически значимым для дальнейшего изучения ассоциации с сердечно-сосудистой патологией. Следует отметить, что вариант ТТ в данной группе выявлен не был, СТ встречался только у пяти человек. В остальных случаях (75 %) развитие болезни не связано с присутствием неблагоприятного аллеля данного гена. Аналогичное преобладание гомозиготы СС у пациентов с АГ выявлено также в работе Г.С. Масковой и соавт. [5]. При этом у 50 % обследованных нами показано наличие неблагоприятного аллеля Т гена *CAT* и у 80 % — аллеля Т гена *SOD2*.

Полиморфизм -262 С/Т локализован в промоторной области гена, включает многочисленные транскрипционные факторы и существенно влияет на транскрипционную активность гена *CAT*. R. Nadif и соавт. [6] при исследовании ассоциации этого полиморфизма с активностью фермента каталазы обнаружили, что у носителей генотипа ТТ отмечалась более низкая активность фермента, чем у генотипа СС. На сегодняшний день исследуются различные варианты полиморфизма *CAT*, которые могут быть ассоциированы с риском развития АГ [7]. Полученные нами результаты присутствия неблагоприятного аллеля (-262 С/Т *CAT*) у 50 % в обследованной группе аналогичны результатам О. А. Ершовой и соавт. [8].

Супероксиддисмутаза — фермент, который нейтрализует супероксиданионрадикал до гидроперекиси. Учитывая, что супероксиданионрадикал является основным прооксидантом в клетках и способен быстро реагировать с оксидом азота (NO), образуя при этом пероксинитрит, данный фермент приобретает ключевое значение в антиоксидантной системе организма, поэтому особый интерес представляют полученные нами результаты исследования полиморфизма данного фермента. На активность супероксиддисмутазы-2 оказывает влияние полиморфизм Ala16Val (или +9T/C, rs4880). Данный полиморфизм, приводящий к замене аланина (Ala) на валин (Val), локализован в участке, отвечающем за связывание с митохондрией для транспортировки фермента в митохондриальный матрикс. Известно, что фермент, содержащий в этой позиции Val, трансформируется в митохондриальный матрикс медленнее, чем белок, содержащий Ala. Соответственно, у носителей аллеля Val и генотипа Val/Val накапливается супероксид в матриксе, что приводит к большей выраженности окисленных повреждений [9]. В нашем исследовании только у четверых обследованных отсутствовал неблагоприятный аллель T SOD2.

Известно, что ангиотензин II (АТII) активирует НАДФН-оксидазу в кровеносных сосудах, почках, мозге и таким образом увеличивает образование супероксиданионрадикала и гидроперекиси (H₂O₂). В свою очередь, H₂O₂ активирует транскрипционный фактор NF-κB, который повышает экспрессию отдельных генов, вовлеченных в гомеостаз натрия и контроль кровяного давления, включая ген ангиотензиногена. Увеличение уровня H₂O₂ непосредственно участвует в развитии ангиотензин-II-индуцированной гипертензии и интратенальной активации PAC [4]. Фактор NF-κB активирует транскрипцию iNOS и является триггером формирования эндотелиальной дисфункции, которая сегодня рассматривается в качестве одного из основных механизмов стабилизации АГ [10].

Таким образом, концентрация H₂O₂ и ангиотензиногена являются взаимосвязанными. Нормальная или повышенная концентрации ангиотензиногена в крови при одновременном снижении активности супероксиддисмутазы-2 и каталазы приведут к накоплению активных форм кислорода, что может вносить свой вклад в развитие артериальной гипертензии, особенно при комбинации с другими факторами риска. В нашем исследовании 25 % обследованных при наличии благоприятного гомозиготного генотипа ангиотензиногена имели гетерозиготные генотипы исследованных ферментов антиоксидантной системы.

Исследование не претендует на репрезентативность полученных данных для генеральной совокупности, например общей группы врачей скорой медицинской помощи. Однако профессиональная деятельность этой категории врачей является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии, и выявленное нами наличие большой доли неблагоприятных аллелей ферментов антиоксидантной системы в их геномах свидетельствует об увеличении персонального риска данного заболевания.

Литература

1. Конради А. О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования

- // Артериальная гипертензия. 2020. Т.26, № 5. С.490–500. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500>
2. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2020. Т.26, № 6. С.656–664. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664>
 3. Сафроненко А. В., Ганигорн Е. В. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной артериальной гипертензии // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т.2, № 2. С.26–33. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33>
 4. Sousa T., Oliveira S., Afonso J., Morato M., Patinha D., Fraga S., Carvalho F., Albino-Teixeira A. Role of H₂O₂ in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II // British Journal of Pharmacology. 2012. Vol. 166, no. 8. P.2386–2401. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x>
 5. Маскова Г. С., Хохлов А. Л., Сироткина А. М. Полиморфизм генов артериальной гипертензии у детей с ожирением и артериальной гипертензией // Качественная клиническая практика. 2020. № 5. С.70–79. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-5-70-79>
 6. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J.-P., Kleeberger S.R., Kauffmann F. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli // Free Radical Res. 2005. Vol. 39, no. 12. P.1345–1350.
 7. Брагина Е. Ю., Гончарова И. А., Фрейдин М. Б., Жалсанова И. Ж., Гомбоева Д. Е., Немеров Е. В., Пузырев В. П. Гаплотипический анализ генов CAT, TLR4 и IL10 у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т.39, № 6. С.55–64. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190607>
 8. Ершова О. А., Баирова Т. А. Распространенность полиморфизма -262C/T гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией // Acta Biomedica Scientifica. 2015. № 3. С.70–73.
 9. Первушина О. А., Баирова Т. А., Колесникова Л. И. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири // Acta Biomedica Scientifica. 2014. № 6. С.111–114.
 10. Иванов Н. В., Фогт С. Н., Худякова Н. В. Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии // Артериальная гипертензия. 2014. Т.20, № 5. С.349–354. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-349-354>

Статья поступила в редакцию 19 января 2023 г.;
рекомендована к печати 17 марта 2023 г.

Контактная информация:

Голованова Наталья Эриковна — канд. биол. наук, доц.; nesh1764@mail.ru
Астратенкова Ирина Викторовна — канд. биол. наук, доц.; astratenkova@mail.ru
Лукьянова Ирина Юрьевна — д-р мед. наук, проф.; irina.loukianova@yahoo.com

Gene polymorphism and professional activity as risk factors for the development of arterial hypertension

N. E. Golovanova^{1,2}, I. V. Astratenkova¹, I. Yu. Lukyanova^{1,2}

¹ St. Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
47, Piskaryovsky pr., St. Petersburg, 195067, Russian Federation

For citation: Golovanova N. E., Astratenkova I. V., Lukyanova I. Yu. Gene polymorphism and professional activity as risk factors for the development of arterial hypertension. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 1, pp. 4–11. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.101> (In Russian)

The leading cause of death in the modern world is chronic non-infectious diseases, and the leading metabolic risk factor is high blood pressure. At present, the role of reactive oxygen

species in the development of arterial hypertension is well known, and the influence of epigenetic factors, such as social environment, daily routine, nutrition, in combination with genetic predisposition, is an important area of study also. The aim of our study was to identify the frequency of occurrence of polymorphic variants of the arterial hypertension marker gene angiotensinogen (rs4762) in combination with polymorphisms of the genes of enzymes of the antioxidant system: superoxide dismutase 2 (rs4880), and catalase (rs1001179) in emergency doctors, suffering from arterial hypertension. 20 patients participated in the study in whom the diagnosis of hypertension was established prior to inclusion in the study. Deoxyribonucleic acid DNA was isolated from epithelial cells of the oral cavity. Genotyping of samples was performed by real-time polymerase chain reaction. According to the results of our study, the AGT TT variant was not identified in this group, AGT CT was found only in 5 people. In other cases (75 %), the development of the disease is not associated with the presence of an unfavorable allele of this gene. At the same time, 50 % of those examined by us revealed the presence of an unfavorable T allele of the catalase gene and 80 % of the T allele of the superoxide dismutase 2 gene. Considering that the professional activity of emergency doctors is one of the risk factors for the development of arterial hypertension, the presence of a high percentage of unfavorable alleles of antioxidant system enzymes in their genomes that we have identified indicates an increase in the personal risk of this disease.

Keywords: arterial hypertension, genetic polymorphism, angiotensinogen, superoxide dismutase, catalase.

References

1. Konradi A. O. Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies. *Arterial'naia Gipertenziia*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 490–500. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500> (In Russian)
2. Aleksandrova L. A., Subbotina T. F., Zhloba A. A. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. *Arterial'naia Gipertenziia*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 656–664. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664> (In Russian)
3. Safronenko A. V., Gantsgorn E. V. Endothelial dysfunction at refractory arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*, 2021, vol. 2, no. 2, pp. 26–33. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33> (In Russian)
4. Sousa T., Oliveira S., Afonso J., Morato M., Patinha D., Fraga S., Carvalho F., Albino-Teixeira A. Role of H₂O₂ in hypertension, renin-angiotensin system activation and renal medullary dysfunction caused by angiotensin II. *British Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 166, no. 8, pp. 2386–2401. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01957.x>
5. Maskova G. S., Khokhlov A. L., Sirotkina A. M. Polymorphism of genes of arterial hypertension among children with obesity and arterial hypertension. *Good Clinical Practice*, 2020, no. 5, pp. 70–79. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-5-70-79> (In Russian)
6. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A., Bertrand J.-P., Kleeberger S. R., Kauffmann F. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radical Res.*, 2005, vol. 39, no. 12, pp. 1345–1350.
7. Bragina E. Y., Goncharova I. A., Freidin M. B., Zhalsanova I. Z., Gombueva D. E., Nemerov E. V., Puzyrev V. P. Analysis of haplotypes of CAT, TLR4, and IL10 genes in bronchial asthma patients comorbid with arterial hypertension. *The Siberian scientific medical journal*, 2019, vol. 39, no. 6, pp. 55–64. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190607> (In Russian)
8. Ershova O. A., Bairova T. A. Polymorphism -262C/T of catalase gene (rs1001179) in Russian and Buryat populations with essential hypertension living in the Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*, 2015, no. 3, pp. 70–73. (In Russian)
9. Pervushina O. A., Bairova T. A., Kolesnikova L. I. Ala16Val polymorphism of superoxidizedismutase 2 (SOD2) gene in caucasoid teenagers with hypertension, living in the eastern siberia. *Acta Biomedica Scientifica*, 2014, no. 6, pp. 111–114. (In Russian)

- Ivanov N. V., Fogt S. N., Khudyakova N. V. Neuroimmunoendocrinological aspects of arterial hypertension. *Arterial'naiia Gipertenziia*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 349–354. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-349-354> (In Russian)

Received: January 19, 2023

Accepted: March 17, 2023

Authors' information:

Natalya E. Golovanova — PhD in Biology, Associate Professor; nesh1764@mail.ru

Irina V. Astratenkova — PhD in Biology, Associate Professor; astratenkova@mail.ru

Irina Yu. Lukyanova — MD, Professor; irina.loukianova@yahoo.com