

**Моїсеєнко І.О. Асоціація С825Т поліморфізму гена  $\beta$ 3-субодиниці G-протеїну з артеріальною гіпертензією / І.О. Моїсеєнко // Буковинський медичний вісник– 2015. - №1 (73). – С. 114 – 117**

УДК 616.12–008.331.1–06:575

І. О. Моїсеєнко

**АСОЦІАЦІЯ С825Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  $\beta$ 3-СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Сумський державний університет, м. Суми

**Резюме.**

Метою дослідження було вивчення асоціації С825Т поліморфізму гена  $\beta$ 3-субодиниці G-протеїну з артеріальною гіпертензією (АГ) та прогнозування ризику розвитку АГ.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 155 хворих на АГ та 50 практично здорових осіб. У роботі використано загальноприйняті обстеження для діагностики АГ, молекулярно-генетичні та статистичні методи дослідження. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21. Статистичний аналіз розподілу частот і генотипів проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ . Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Для опису відносного ризику розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ).

Результати дослідження. Виявлено, що у хворих на АГ більш розповсюдженим є алель Т. Серед хворих на АГ частіше зустрічаються гетерозиготи С/Т порівняно з контрольною групою, що є статистично вірогідним ( $p < 0,001$ ). Носії Т алелю мають ризик розвитку АГ в 2,7 рази вищий, ніж носії С алелю ( $p = 0,002$ ).

Висновок. Дане дослідження доводить асоціацію С825Т поліморфізму гена *GNB3* з артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, С825Т поліморфізм, ген  $\beta$ -субодиниці G-протеїну.

## Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідною медико-соціальною проблемою. За прогнозами ВООЗ до 2020 року серцево-судинні захворювання (ССЗ) витиснуть інфекційні хвороби як провідну причину смерті та інвалідності, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) займатиме перше, а цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) — четверте місце в усьому світі. Ці причини дуже тісно пов'язані з АГ. За результатами досліджень Міжнародного товариства з вивчення АГ, близько 54 % всіх інсультів, 47 % випадків ІХС і 25 % інших ССЗ зумовлені наявністю АГ. Виникнення АГ залежить від професійної діяльності населення, характеру харчування, частоти чинників ризику (надмірна маса тіла, дисліпопротеїнемія), рівня психоемоційного напруження, а також – від поширеності шкідливих звичок серед населення (паління, вживання алкогольних напоїв тощо) [2].

Останніми роками ведеться активний пошук "генів-кандидатів", відповідальних за розвиток АГ. Накопичено дані про участь в патогенезі АГ генів ангіотензинперетворюючого ферменту, рецептора ангіотензину 2 типу 1, хімази серця, ендотеліальної NO-синтази та синтази альдостерону [1]. Окрім генів, що кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, важливу роль у розвитку АГ і ремоделюванні серцево-судинної системи (ССС) можуть відігравати гени, що кодують синтез білків-трансдукторів, що здійснюють передачу сигналів від гормонів і вазоактивних речовин. У зв'язку з цим, велику увагу приділяють дослідженню нещодавно описаного С825Т поліморфізму гена  $\beta$ -3 субодиниці G-протеїну (*GNB3*),

основною функцією якого є передача сигналів від мембранних рецепторів до внутрішніх структур [9].

G-протеїн складається з 3-х субодиниць ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), кожна з яких, при взаємодії медіатора і G-протеїн-пов'язаних рецепторів, може активувати безліч ефекторів, таких як іонні канали, фосфоліпазу C, аденілат-циклазну систему та ін., що у свою чергу призводить до клітинної відповіді, яка реалізується через гормональну секрецію. Аналіз генів  $\alpha$ -субодиниці (*GNAS*),  $\beta$ -субодиниці (*GNB*) та  $\gamma$ -субодиниці (*GNG*) виявив точковий поліморфізм в гені  $\beta$ 3-субодиниці, розташованому в хромосомі 12p13, що полягає в заміні цитозину (C) на тимін (T) у 825-й позиції (C825T). У результаті цієї мутації синтезується позбавлена 41 амінокислотного залишку, але функціонально активніша форма  $\beta$ 3-субодиниці G-протеїну, що призводить до зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію, підвищення активності натрієво-протонної помпи, збільшення внутрішньоклітинної передачі сигналів, і, як наслідок, до посиленої реакції клітин на гормональне подразнення [9].

У контрольованих популяційних дослідженнях, проведених серед європейців [12] та жителів Індії [5], продемонстровано зв'язок T алелю з розвитком АГ. Встановлено більш високу частоту T алелю (0,526) у хворих на АГ, а також асоціацію даного поліморфізму з початком АГ у більш ранньому віці і з більш злоякісним перебігом [7]. Проте, в окремих дослідженнях не знайдено асоціації 825T алеля з АГ, раннім її початком та із розвитком гіпертонічного кризу у пацієнтів з есенціальною АГ [6]. Тому дані про зв'язок C825T поліморфізму гена  $\beta$ 3-субодиниці G-протеїну і АГ на сьогоднішній день залишаються суперечливими.

### **Мета дослідження**

Зважаючи на відсутність даних про частоту генотипів за C825T поліморфізмом гена *GNB3* у хворих на АГ та можливий зв'язок із даним захворюванням в Україні, метою даної роботи є вивчення ймовірної асоціації C825T поліморфізму гена  $\beta$ 3-субодиниці G-протеїну з даним захворюванням.

### **Матеріал і методи дослідження**

У дослідженні приймали участь 155 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ (основна група) та 50 практично здорових осіб (контрольна група). Серед досліджуваних хворих було жінок 68 (43,9%) та 87 чоловіків (56,1%) віком ( $60,8 \pm 0,8$ ), а у групі контролю – 28 жінок (56%) та 22 чоловіків (44%) віком ( $51,4 \pm 2,3$ ) років.

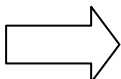
Діагноз АГ ґрунтувався на критеріях ВООЗ (1999) та рекомендаціях Українського товариства кардіологів (2012).

Визначення С825Т поліморфізму гена *GNB3* (rs5443) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів. Ділянку гена *GNB3* ампліфікували за допомогою специфічних праймерів: прямого (sense) 5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3' та зворотнього (antisense) 5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3'. ПЛР проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Візуалізацію ДНК проводили за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21. Статистичний аналіз розподілу частот і генотипів проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Вірогідним вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Для опису відносного ризику розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ) та довірчий інтервал (ДІ).

### **Результати дослідження**

Частота генотипів за С825Т поліморфізмом гена  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну у загальній популяції та у хворих на АГ представлена у табл.1.

 Таблиця 1

Порівняльний аналіз розподілення частот алелів і генотипів поліморфного маркера – С825Т гена *GNB3* виявив статистично значимі відмінності у групі хворих на АГ та групі здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Встановлено вірогідне збільшення частоти Т алелю в 2 рази порівняно з С

алелем в групі хворих на АГ та нижчу частоту в групі здорових осіб. У відсотковому відношенні частота алелю Т у хворих на АГ в 1,5 рази вища, ніж у групі контролю. У свою чергу частота С алелю в основній групі в 1,7 рази менша за частоту в групі контролю, що свідчить про відсутність асоціації даного алелю з ризиком виникнення АГ.

Результати аналізу ризику виникнення артеріальної гіпертензії залежно від С825Т поліморфізму гена *GNB3* представлені в табл. 2.



Ризик розвитку АГ у носіїв Т алелю у 2,7 рази вищий, ніж у носіїв С алелю.

Таким чином, отримані результати частоти генотипів за С825Т поліморфізмом гена *GNB3* у групі здорових осіб та хворих на АГ підтверджують асоціацію Т алелю з розвитком АГ.

#### **Обговорення результатів дослідження**

Отримані наші результати демонструють вірогідну асоціацію С825Т поліморфізму гена *GNB3* з АГ, що співзвучно з даними Frey U. et al. (2003) та Siffert W. et. al. (2000). Проте частота Т алелю у хворих на АГ в нашому дослідженні перевищує таку в попередніх дослідженнях і складає 0,68 проти 0,43 та 0,31 відповідно [6, 10].

У дослідженнях також підтверджено зв'язок С825Т поліморфізму гена *GNB3* з розвитком АГ та асоціацію Т алелю з даним захворюванням у представників різних етнічних груп [8, 11]. Проте, результати окремих досліджень не виявили асоціації С825Т поліморфізму гена *GNB3* з АГ, а також продемонстрували відсутність вірогідної різниці щодо частоти Т алелю у хворих на АГ та здорових осіб. Так, частота Т алелю у хворих на АГ та здорових осіб в популяції китайців та росіян статистично не відрізнялась і становила 0,47 і 0,48, та 0,334 і 0,295 відповідно [4, 3].

#### **Висновки:**

1. У хворих на АГ вірогідно частіше зустрічаються носії Т алелю порівняно з групою контролю.

2. Ризик розвитку АГ у носіїв Т алелю у 2,7 рази вищий, ніж у носіїв С алелю. Носійство С алелю є прогностично сприятливим фактором щодо розвитку АГ.

Зважаючи на неоднозначні отримані дані щодо асоціації С825Т поліморфізму гена *GNB3* з АГ, Т алель гена *GNB3* розглядається як потенційний генетичний маркер для визначення ризику виникнення АГ, але потребує подальшого вивчення.



C	0,453	0,529	0,735	0,391	0,636	0,29	0,81
T	1,013	0,333	9,240	0,002	2,753	1,433	5,290

CR–коефіцієнт регресії; SE–стандартна похибка; WS–статистика Вальда; P–статистична значущість; OR–відношення шансів; CI–довірчий інтервал.

## Література

1. Кравчук П. Г. Сучасне уявлення про значення поліморфізму генів у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну серцеву недостатність: контент-аналіз / П. Г Кравчук., Д. В.Ольховський, В. І.Кадикова. // Клін. та експерим. патологія. – 2012. – Т. 11. – № 1 (39) – С. 186–190.
2. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І.М Горбась., О.О Смирнова., І.П Кваша. [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. - № 6. – С. 14– 17.
3. Защитный эффект полиморфизма Gly272Ser гена GNB3 в развитии гипертонической болезни и его взаимосвязь со средовыми факторами риска развития заболевания / А.В Полонников., М.А Солодилова., В.П.Иванов [и др.] // Тер. архив. – 2011. – № 4. – С. 55–60.
4. Association between the G-protein  $\beta 3$  subunit C825T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis in Han Chinese population. /J. Lu., Q. Guo, L. Zhang [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. – 39. – № 9. – P. 8937–8944.



5. Association of *GNB3* C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension / A. Nejatizadeh, R. Kumar, T. Stobdanand [et al.] // *Genet. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. – 34. – № 4. – P. 138–145.
6. Cooperative effect of *GNB3*825C-T and *GPIIIa* PI(A) polymorphisms in enhanced platelet aggregation / U. H. Frey, N. Aral, N. Muller [et al.] // *Tromb. Res.* – 2003. – Vol. – 5-6. – № 15. – P. 279–286.
7. G protein beta3 subunit gene polymorphism in Turkish hypertensives / E. Alioglu, E. Ercan, I. Tengiz [ et al .] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2008. – № 8. – P. 331–335.
8. Hypertension, obesity and *GNB3* gene variants. / M. E. Danoviz, A. C. Pereira, J. G. Mill [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. – 33. – № 3. – P. 248–252.
9. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension / W. Siffert // *Cur. Hypertens. Rep.* – 2003. – Vol. – 1. – № 5. – P.47–53.
10. Siffert W. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension / W. Siffert, D. Roskopf, R. Erbel // *Herz.* – 2000. – Vol. 1. – №25. – P. – 26–33.
11. The *GNB3* C825T polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls. / P. G. Bagos, A. L. Elefsinioti , G. K. Nikolopoulos [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. – 25. – № 3. – P. 487–500.
12. The human G-protein beta3 subunit C825T polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction / Meirhaeghe A., Bauters C., Helbecque N.[ et al.] // *Eur. Heart J.*– 2011.– № 22. – P.845–848.

## ASSOCIATION OF C825T POLYMORPHISM $\beta$ 3-SUBUNIT G- PROTEIN WITH HYPERTENSION

I. O. Moiseenko

**Abstract.** The purpose of the study was to investigate the association of gene polymorphism C825T  $\beta$ 3-subunit G-protein with hypertension and prediction the risk of hypertension. **Materials and methods.** Were examined 155 patients with hypertension and 50 healthy individuals. We used conventional examination for the diagnosis of hypertension, molecular-genetic and statistical methods. Statistical processing of the data was performed using the SPSS Statistics 21. The statistical analysis of the distribution of frequencies and genotypes was carried out using the test  $\chi^2$ . Considered probable differences when  $p < 0,05$ . To describe the risk of developing the disease was calculated odds ratio (OR). **Results of the study.** Revealed, for patients with hypertension is more common T allele. Among patients with hypertension are more common heterozygous C/T compare with the control group which is statistically significant ( $p < 0.001$ ). T allele carriers have the risk of hypertension in 2 times higher than the C allele carriers ( $p = 0,005$ ). **Conclusion.** This study shows an association C825T polymorphism gene GNB3 with hypertension.

**Key words:** hypertension, C825T polymorphism, gene  $\beta$ 3-subunit G-protein.

Sumy state university, Sumy

## АССОЦИАЦИЯ С825Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА $\beta$ 3-СУБЪДИНИЦЫ G-ПРОТЕИНА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И. О. Моисеенко

**Резюме.** Целью исследования было изучение ассоциации С825Т полиморфизма гена  $\beta$ 3-субъединицы G-протеина с артериальной гипертензией (АГ) и прогнозирование риска развития АГ. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 155 больных с АГ и 50 практически здоровых лиц. В работе использованы общепринятые обследования для диагностики АГ, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics 21. Статистический анализ распределения частот и генотипов проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Вероятными считали различия при  $p < 0,05$ . Для описания риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ). **Результаты исследования.** Выявлено, что у больных АГ более распространенным является Т аллель. Среди больных АГ чаще встречаются гетерозиготы С/Т в сравнении с контрольной группой, что является статистически достоверным ( $p < 0,001$ ). Носители Т аллеля имеют риск развития АГ в 2 раза выше, чем носители С аллеля ( $p = 0,005$ ). **Вывод.** Данное исследование доказывает ассоциацию С825Т полиморфизма гена *GNB3* с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, С825Т полиморфизм, ген  $\beta$ 3-субъединицы G-протеина.

Сумской государственной университет, г. Сумы

Моисеенко Ирина Олегівна

м. Суми, вул. Харківська 23/21, 40024

[irina.olegovna85@gmail.com](mailto:irina.olegovna85@gmail.com)

М. Т. 0502312711