

## **К ВОПРОСУ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ АЗЕРБАЙДЖАНЦЕВ РАЗНЫХ ПОЛОВ И ВОЗРАСТОВ**

Абасзаде З. А.

*Азербайджанский медицинский университет. Кафедра Нормальной физиологии.*

*Баку. Азербайджан*

**Дата публикации:** сентябрь 2019

**\*Контактная информация:** г. Баку, улица Акима Аббаса 2 квартира 57. тел: (051) 532-48-32.

e-mail: [elabaszade.zumrud@mail.ru](mailto:elabaszade.zumrud@mail.ru)

Цель исследования. Исследование распространенности полиморфных вариантов генов, ответственных за развитие гипертонии и других заболеваний сердечнососудистой системы среди населения Азербайджана на примере выборочной группы пациентов с гипертонической болезнью.

Материалы и методы. Исследовали 127 пациентов с заболеванием гипертонической болезни (ГБ) Азербайджанского Научно-исследовательского Института Кардиологии им. Дж. Абдуллаева. Испытуемые были разделены на 2 возрастные и 2 гендерные группы. Предметом исследований были полиморфные гены, ответственные за развитие ГБ и других патологий сердечнососудистой системы. Основным методом работы являлось генотипирование, которое проводили с помощью полимеразно-цепной реакции, геномные последовательности, обнаруженные в ходе SNP скрининга, определяли в базе данных с помощью программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) для сравнения последовательностей нуклеотидов и аминокислот.

Результаты. Показана распространенность полиморфизмов генов-кандидатов среди возрастных групп мужской и женской части азербайджанской популяции в сравнительном аспекте. В результате в пределах одной возрастной группы выявлено наибольшее сходство генотипов по генам, кодирующим белки системы тромбообразования (СТО). В части генов, обуславливающих работу группы ренин-ангиотензивной системы (РАС) отмечены более значительные различия, особенно в части гетерозиготных вариантов и нормы.

Заключение. Отмечено, что у мужчин чаще встречались гетерозиготные варианты исследуемых генов, чем у женщин. В популяции женщин выше доля гомозиготных мутантных генотипов. При сравнении двух возрастных групп мужчин и женщин отмечено, что больше сходств показывали группы возраста старше 35 лет.

*Ключевые слова:* Гипертоническая болезнь, гены-кандидаты, генетические полиморфизмы.

## **Study of the prevalence of genetic polymorphisms responsible for development of hypertension among different sex and ages of azerbaijan population.**

Abaszade Z.A.

*Azerbaijan Medical University. Department of Normal Physiology. Baku. Azerbaijan*

\*Contact information: Baku, Akim Abbas street 2, building 57. tel: (051) 532-48-32.

e-mail: [elabaszade.zumrud@mail.ru](mailto:elabaszade.zumrud@mail.ru)

Aim. To study the prevalence of polymorphic variants of genes responsible for the development of hypertension and other diseases of the cardiovascular system among the population of Azerbaijan on the example of a sample group of patients with hypertension.

Materials and methods. 127 patients with hypertension disease of the Azerbaijan Scientific-research Institute of Cardiology named after Dz. Abdullayev. The subjects were divided into 2 age and 2 gender groups. The subject of research was polymorphic genes responsible for the development of hypertension and other pathologies of the cardiovascular system. The main method of work was genotyping, which was carried out using polymerase chain reaction, genomic sequences detected during SNP screening were determined in the database using the BLAST program (Basic Local Alignment Search Tool) for comparison of nucleotide and amino acid sequences.

Results. The prevalence of polymorphisms of candidate genes among the age groups of male and female population of Azerbaijan in the comparative aspect is Shown. As a result, within the same age group, the greatest similarity of genotypes in genes encoding proteins of the thrombosis system (SRT) was revealed.

In terms of genes that cause the work of the renin-angiotensive system (RAS) group, more significant differences were noted, especially in terms of heterozygous variants and norm.

**Conclusions.** It was noted that heterozygous variants of the studied genes were more common in men than in women. In the female population, the proportion of homozygous mutant genotypes is higher. When comparing the two age groups of men and women, it was noted that more similarities were shown by groups older than 35 years.

**Key words;** hypertension, candidate genes, genetic polymorphisms

**Введение.** Полиморфизмы, связанные с заменой одного нуклеотида являются наиболее распространенной причиной наличия в геноме нескольких вариантов одного гена, таких полиморфизмов насчитывают большинство среди флуктуаций человеческого генома [1,2,3,4].

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись 127 пациентов с заболеванием гипертонической болезни (ГБ) Азербайджанского Научно-исследовательского Института Кардиологии им. Дж. Абдуллаева. Испытуемые были разделены на 2 возрастные (старше 35 лет и моложе 35 лет) и 2 гендерные группы (мужчины и женщины). Предметом исследований были полиморфные гены, ответственные за развитие ГБ и других патологий сердечнососудистой системы. В качестве генов-кандидатов были взяты полиморфизмы генов ренин-ангиотензивной системы (РАС), к которым отнесли гены AGT, ATG1R, ACE, MTHFR и полиморфизмы генов системы тромбообразования, к которым отнесли PAI-1, F2, F5, F7, F13A1, FGB, CBS, ITGB3. Генотипирование проводили с помощью полимеразно-цепной реакции, геномные последовательности, обнаруженные в ходе SNP скрининга, определяли в базе данных с помощью программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) для сравнения последовательностей нуклеотидов и аминокислот. ПЦР проводили на амплификаторе – Professional Thermocycler фирмы Biometra, Германия. Фрагменты ДНК после двух последующих ПЦР очищали с использованием реагентов: Agencourt AMPure XP и SPRI Clean SEQ Magnetic BEARDS, соответственно. Нуклеотидную последова-

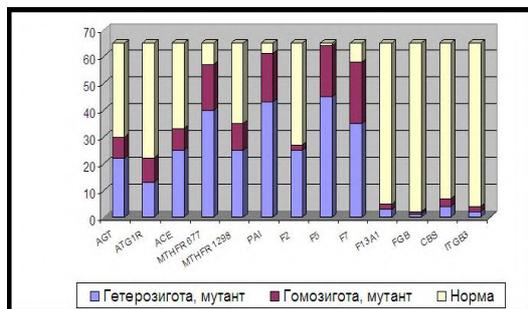
тельность каждого из пяти фрагментов гена AGT определяли путем секвенирования на приборе GenomeLab CEQ and GeXP (Genetic Analysis Systems) фирмы Beckman Coulter, США. Для оценки статуса метилирования промоторной области генов использовали набор ЭпиГенТест (ЗАО «Евроген», Россия). Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ.

**Результаты и их исследования.** Взятая для исследования группа пациентов была протестирована на наличие мутантных вариантов генов-кандидатов. На рис. 1 и 2 представлено распределение мужчин популяции по генам-кандидатам, ответственным за развитие ГБ и сопутствующих заболеваний.

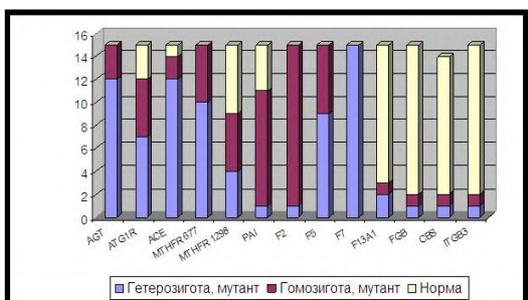
Наибольшее количество мутантных гетерозиготных и гомозиготных генотипов (более 50%) в азербайджанской популяции мужчин старше 35 лет соотносилось с генами PAI, F5, F7, MTHFR 677. В области нормы находилось распределение по генотипам генов F13A1, FGB, CBS, ITGB3 – доля пациентов с нормальным генотипом составила более 90%.

Наибольшее количество мутантных гетерозиготных и гомозиготных генотипов (более 50%) в азербайджанской популяции мужчин старше 35 лет соотносилось с генами PAI, F5, F7, MTHFR 677. В области нормы находилось распределение по генотипам генов F13A1, FGB, CBS, ITGB3 – доля пациентов с нормальным генотипом составила более 90%. У мужчин младше 35 лет (n=15) азербайджанской популяции по генам-кандидатам, ответственным за развитие ГБ и сопутствующих заболеваний аналогично предыду-

шим результатам в области нормы находилось распределение по генотипам генов



**Рисунок 1.** Распределение мужчин азербайджанской популяции старше 35 лет по



**Рисунок 2.** Распределение мужчин азербайджанской популяции младше 35 лет по

F13A1, FGB, CBS, ITGB3 – доля пациентов с нормальным генотипом составила более 80%. Более 50% генотипов было представлено мутантными гетерозиготами генов AGT, ACE, MTHFR 677, F5. Среди данной группы значительно чаще встречались гомозиготные типы генов F2 (95%), PAI (80%), F5 (45%) и ATG1R (35%).

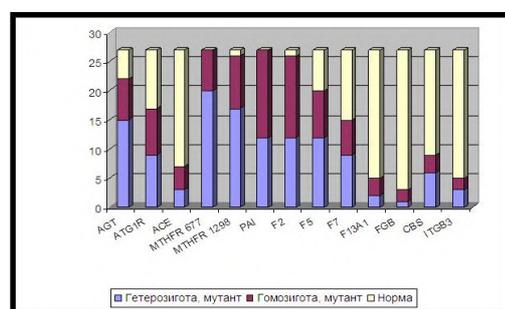
Более высокая гетерозиготность генов отражает суть современного среза общества, в то же время, обуславливая концентрирование дефектных генов в популяции, которой этот процесс не был свойственен изначально.

Среди женской части азербайджанской популяции также были отмечены минимальные значения мутантных генов, их доля у молодых женщин не превышала 12,5%, а среди женщин старше 35 лет доля мутантных вариантов MTHFR 677, F13A1,

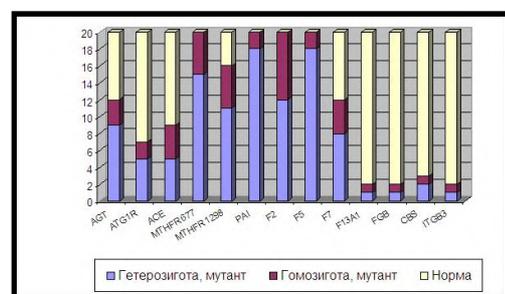
FGB, ITGB3 также не превышала 12,5%, чуть выше был отмечен полиморфизм по гену CBS (30%) (рис. 3 и 4).

Максимальная гетерозиготность группы PAC у женщин обеих возрастных групп была отмечена по гену MTHFR 677, их доля достигала 72%. Из группы генов тромбообразовательной системы (СТО) у молодых женщин наибольшей гетерозиготностью отличались гены PAI и F5.

Для выявления сходств и различий генотипов мужской и женской группы пациен-



**Рисунок 3.** Распределение женщин азербайджанской популяции старше 35 лет по генам-кандидатам



**Рисунок 4.** Распределение женщин азербайджанской популяции младше 35 лет по генам-кандидатам

тов сравнили между собой выявленные варианты в возрастных группах моложе и старше 35 лет (рис.5-10).

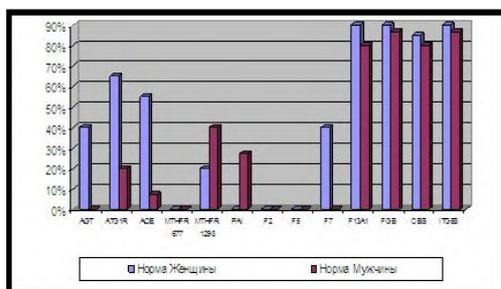
Наибольшее сходство у мужчин и женщин в генотипах проявляется в гомозиготном варианте, где по 7 из изучаемых 13 генов определились гомозиготы в равных соотношениях. К этим генам отнесены: AGT, MTHFR 677, MTHFR 1298,



**Рисунок 5.** Сравнение распространенности гетерозиготных мутантных вариантов среди женщин и мужчин моложе 35 лет, %



**Рисунок 6.** Сравнение распространенности гомозиготных мутантных вариантов среди женщин и мужчин моложе 35 лет

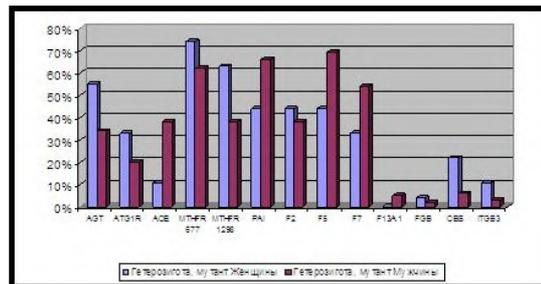


**Рисунок 7.** Сравнение распространенности нормальных вариантов среди женщин и мужчин моложе 35 лет

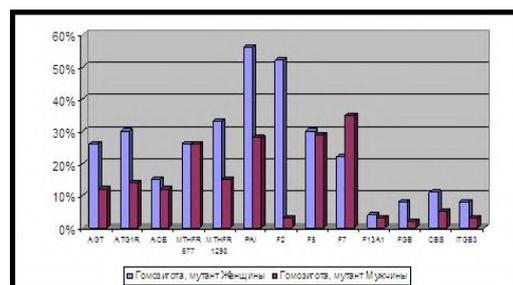
F13A1, FGB, CBS, ITGB3.

В целом, на основании изученного распределения вариантов генов в азербайджанской популяции нет оснований говорить о наличии сходств в генотипах мужчин и женщин, скорее, наоборот.

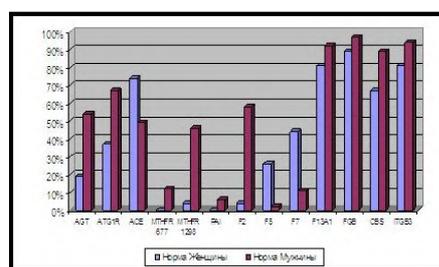
**Заключение.** Таким образом, при сравнении разнополых пациентов преде-



**Рисунок 8.** Сравнение распространенности гетерозиготных вариантов среди женщин и мужчин старше 35 лет



**Рисунок 9.** Сравнение распространенности гомозиготных вариантов среди женщин и мужчин старше 35 лет



**Рисунок 10.** Сравнение распространенности нормальных вариантов среди женщин и мужчин старше 35 лет

лах одной возрастной группы наибольшее сходство генотипов выявлено по генам, кодирующим белки СТО. В части генов, обуславливающих работу PAC, отмечены более значительные различия, особенно в части гетерозиготных вариантов и нормы.

В возрастной группе старше 35 лет у мужчин и женщин обнаружилось сходство в отношении распространенности мутантных вариантов генов F13A1, FGB, CBS, ITGB3 – их доля в обеих учетных категориях не превышала 22%. Среди генов PAC наибольшее сходство

ось в отношении гомозигот.

АСЕ и МТНFR 677, где распределение у мужчин и женщин было практически равным. Среди генов СТО наибольшее сходство отмечено среди гомозигот по гену F5 и нормальных вариантов генов F13A1, FGB, CBS, ITGB3. Отмечено, что у мужчин чаще встречались гетерозиготные варианты исследуемых генов, чем у женщин. В популяции женщин выше доля гомозиготных мутантных генотипов. При сравнении двух возрастных групп мужчин и женщин отмечено, что больше сходств показывали группы возраста старше 35 лет.

**Источник финансирования:** нет.

#### **Список литературы.**

1. Новиков С.Ю., Шумилов П.В., Шестопалов А.В. и др. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Журнал Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97, (3): 161-166.
2. Najafipour H., Nasri H. R., Afshari M. Hypertension: diagnosis, control status and its predictors in general population aged between 15 and 75 years: a community-based study in southeastern Iran. International Journal of Public Health. 2014; 59(6): 999–1009.
3. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / Circulation. 2016; 134(6): 441–450.
4. Muntner P, Carey RM, Gidding S. et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline / Circulation. 2018; 137(2): 109-118.