

# Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Углова П. Е., Королева Е. В., Хохлов А. Л., Ильин М. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, Ярославль

**Ключевые слова:** генетические факторы; ремоделирование миокарда; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм генов; полиморфизм гена NOS3

**Для цитирования:**

Углова П.Е., Королева Е.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Генетические факторы и ремоделирование миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):8-9. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-8-9

**Введение.** Известно, что на развитие сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) оказывают влияние индивидуальные генетические особенности, характеризующие чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов [1]. Получены данные о полиморфизме ряда генов, играющих роль в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования и хронической сердечной недостаточности [2]. Высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наряду со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, способствует формированию дисфункции эндотелия, развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы, поражению органов-мишеней и возникновению кардиоваскулярных осложнений [3, 4]. Одним из перспективных подходов может стать использование методов генетического тестирования, направленных на выявление генетического риска и прогнозирование осложнений заболевания до появления их клинических проявлений.

**Цель.** Изучить взаимосвязь частоты встречаемости полиморфизмов генов, ответственных за развитие сердечно-сосудистой патологии, и показателей структурного ремоделирования миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 больных сахарным диабетом 2 типа, в том числе 23 (46,0 %) мужчин и 27 (54,0 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 56,6±3,2 года. Всем больным выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), проводилось генетическое тестирование, изучение истории болезни, анализ терапии, получаемой пациентами. Показатели эхокардиографии оценивались с помощью ультразвукового сканера Philips «EnVisorC». Для диагностики ремоделирования левого желудочка определялись масса миокарда левого

желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Оценка геометрической модели левого желудочка проводилась с учётом ИММЛЖ и индекса относительной толщины левого желудочка (ИОТЛЖ). Исследование полиморфизмов генов проводили методом полимеразной цепной реакции в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови. Комплект предназначен для использования с амплификаторами детектирующими (ООО «НПО ДНК-Технология») ДТ-322, ДТлайт, ДТпрайм и ДТ-96. Для получения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов для выделения Проба-Рапидгенетика (ООО «НПО ДНК-Технология»). Были определены гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена, рецептора к ангиотензину II; альдостеронсинтетазы); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (Gпротеин бета (3) — субъединица, альфа-аддуктин), а также гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3). Анализ данных выполнялся с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., USA). Различия данных считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По результатам нашего исследования установлено, что наличие ремоделирования у пациентов с СД ассоциировано с повышением частоты встречаемости полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде сочетания мутации-гомозиготы и гетерозиготы на 27,9 % ( $p=0,04$ ). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению частоты мутации-гомозиготы полиморфизмов генов GNB3: 825 на 17,6 % и NOS3: T(-786)C на 26,4 % и гетерозиготы полиморфизмов генов AGT: T704C (Met235Thr) на 22,6 % и AGTR1: A1166C на 16,7 % при наличии ремоделирования. При сравнительном анализе

степени ремоделирования в зависимости от полиморфизмов генов выявлено, что эксцентрическая гипертрофия статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще регистрируется при полиморфизме генов AGTR1: A1166C ( $p = 0,0003$ ) и AGT: T704C (Met235Thr) ( $p = 0,01$ ) со стороны гетерозиготы и мутации гомозиготы гена NOS3: G894T (Glu298Asp) ( $p = 0,0001$ ), гетерозигота полиморфизма данного гена ассоциирована с выявлением неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда левого желудочка — концентрической гипертрофии миокарда ( $p = 0,04$ ). Были изучены полиморфизмы генов в зависимости от внутрисердечной гемодинамики, достоверные результаты получены при анализе полиморфизмов генов ADD1: G1378T (Gly460Trp) и NOS3: G894T (Glu298Asp). Для оценки влияния полиморфизмов генов на данные эхокардиографии был использован метод ROC-анализа. Ассоциация полиморфизма гена ADD1: G1378T (Gly460Trp) в виде гетерозиготы (GT) и повышенной ММЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 64,3 %. Ассоциация полиморфизма гена ADD1: G1378T (Gly460Trp) в виде гете-

розиготы (GT) и повышенного ИММ ЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 86,1 % и специфичностью 64,3 %. Ассоциация полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде мутации гомозиготы (TT) и повышенной ИОТЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 88,2 % и специфичностью 48,5 %. Ассоциация полиморфизма гена NOS3: G894T (Glu298Asp) в виде гетерозиготы (TT) и повышенной ИОТЛЖ повышает риск развития ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с чувствительностью 50,0 % и специфичностью 88,9 %.

**Заключение.** Таким образом, развитие структурного ремоделирования сердца может быть связано с полиморфизмом генов, ответственных за фактор эндотелия (NOS3), а также ассоциировано с полиморфизмами генов аддуктина ADD1: G1378T (Gly460Trp) и PAAC (AGTR1: A1166C, AGT: T704C (Met235Thr)), наряду с отсутствием достижения средней суточной дозы препаратов для лечения основной и сопутствующей патологий.

#### Литература / References

1. Алексеев И.А., Давыдов Е.Л. Фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивной терапии в пожилом и старческом возрасте // *Клиническая геронтология*. 2018;9-10:5-7. [Alekseev IA, Davydov EL. Pharmacoepidemiological analysis of antihypertensive therapy in elderly and senile age. *Clinical gerontology*. 2018;9-10:5-7. (In Russ).].
2. Кривошеков С.Г., Суворова И.Ю., Баранов В.И., Шевченко И.В. Генетические предикторы ремоделирования миокарда и работоспособность сердца при гипертонии // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;8(3):135-148. [Krivoshhekov SG, Suvorova IJu, Baranov VI, Shevchenko IV. Genetic predictors of myocardial remodeling and cardiac performance in hypertension. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2017;8(3):135-148. (In Russ).].
3. Саидов М.З., Маммаев С.Н., Абдуллаев А.А. и др. Анализ по-

- лиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции // *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):76-84. [Saidov MZ, Mammaev SN, Abdullaev AA et al. Analysis of polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system and relation to vasopressors in essential systemic hypertension with the left ventricle hypertrophy in dagestan republic. *Russ J Cardiol*. 2017;10(150):76-84. (In Russ).]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-76-84.

4. Boqian Z, Xinmin S, Yaoyao G. An association between the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(44):77990-77998.