

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

[М. И. Москаленко](#)

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (г. Белгород)

Эссенциальная гипертензия и ее осложнения являются глобальной проблемой здравоохранения. Общая распространенность эссенциальной гипертензии у населения старше 25-ти лет на сегодняшний день превышает 40 %. Исследование посвящено новым данным о вовлеченности полиморфизмов –1673 1G/2G MMP-1 (rs1799750) и –153 C/T MMP-7 (rs11568818) генов матриксных металлопротеиназ в формирование эссенциальной гипертензии. Показано, что генотип –153 TT MMP-7 (rs11568818) ассоциирован с более высокими уровнями артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, SNP-полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, мультифакториальные заболевания.

Москаленко Мария Ивановна — аспирант 3-го года обучения ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», рабочий телефон: 8 (4722) 30-13-83, e-mail: mariam31011989@yandex.ru

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе эссенциальная гипертензия (ЭГ), являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в России и в мире. ЭГ считается независимым предрасполагающим фактором таких осложнений, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт [1, 2]. В патогенез ЭГ вовлечены как экологические, так и генетические факторы, которые согласно эпидемиологическим исследованиям обуславливают более 30 % изменений артериального давления (АД) в различных популяциях [3, 4]. Исследования последних лет, проведенные отечественными и зарубежными учеными, показывают, что в этиопатогенез ЭГ вовлечены гены матриксных металлопротеиназ (ММП) [5–7]. ММП относятся к группе цинк-зависимых эндопептидаз и отвечают за гидролиз всех компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [8]. Установлено, что у носителей аллеля

1G по локусу –1607 1G/2G *MMP-1* (rs1799750) наблюдается снижение транскрипционной активности гена, низкий уровень ММП-1 в плазме крови и избыточное накопление компонентов ВКМ [9]. Данный полиморфизм вовлечен в формирование сердечной недостаточности, атеросклероза сосудов, аневризмы и стеноза сонной артерии [10, 11]. Носительство мутантного аллеля Т по локусу –153 С/Т *MMP-7* (rs11568818) связано с более высокой транскрипционной активностью гена, повышением уровня ММП-7 в сыворотке крови и избыточной деградацией ВКМ [12]. SNP-полиморфизм rs11568818, согласно литературным данным, связан с развитием гипертонической болезни, атеросклеротического поражения сосудов, аневризмой аорты [13, 14]. Результаты изучения вовлеченности генов ММП в формирование ЭГ неоднозначны и отличаются в разных популяциях, а в России подобные исследования немногочисленны.

Целью настоящей работы является исследование связи генетических полиморфизмов –1673 1G/2G *MMP-1* (rs1799750) и –153 С/Т *MMP-7* (rs11568818) с формированием ЭГ.

Материалы и методы. Объем выборки больных ЭГ составил 649 человек, в контрольную группу были включены индивидуумы с нормотонией (571 человек). В выборку включались лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья России и не состоящие в родстве между собой. Сформированные группы контроля и больных ЭГ сопоставимы по полу, возрастным характеристикам, месту рождения и национальности. Клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе неврологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной крови, взятой из локтевой вены пробанда. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Последующий анализ полиморфизмов проводился методом детекции Taq-Man зондов с помощью real-time ПЦР. Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2×2, статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 8.0». Сравнение исследуемых групп по показателям АД проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для описания использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75).

Результаты и их обсуждение. Изучаемый полиморфизм гена *MMP-1* локализован на длинном плече 11-й хромосомы и представляет собой вставку дополнительного гуанина в позиции –1673 [15]. SNP-полиморфизм гена ММП-7 имеет цитогенетические координаты 11q22.2, и характеризуется заменой цитозина на тимин в положении –153 [16].

Анализ полученных данных показывает, что для изученных локусов у больных с ЭГ и у лиц с нормотонией эмпирическое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера –1673 1G/2G *MMP-1* среди больных ЭГ выявлено преобладание аллеля –1673 1G (52,85 %), в группе контроля также доминирует аллель –1673 1G (52,10 %). Анализ распределения генетических частот по локусу –153 С/Т *MMP-7* выявил преобладание в группе больных с ЭГ аллеля –153Т (59,27 %), в контрольной группе также доминирует аллель –153Т (56,51 %).

В результате изучения вовлеченности генетических полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов в формирование предрасположенности к развитию ЭГ не выявлено достоверных различий между больными ЭГ и контрольной группой по локусам –1673 1G/2G MMP-1 (rs1799750) и –153 C/TMMP-7 (rs11568818) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации генов-кандидатов среди больных с ЭГ и у индивидуумов с нормотонией

Локусы	Генетические варианты	Больные с ЭГ (N = 649)		Контрольная группа (N = 571)		$\chi^2(p)$	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
-1673 1G/2G MMP-1	-1673 1G	686	52,85	595	52,10	0,11 (0,74)	1,03 (0,88-1,21)
	-1673 2G	612	47,15	547	47,90		
	-1673 1G/1G	184	28,35	157	27,30	0,04 (0,84)	0,97 (0,75-1,25)
	-1673 1G/2G	318	48,99	281	48,87	0,01 (0,99)	0,99 (0,79-1,25)
	-1673 2G/2G	147	22,66	133	23,13	0,04 (0,84)	0,96 (0,73-1,27)
	χ^2 (HWE) (p)	0,18 (> 0,05)		0,11 (> 0,05)		—	—
	H _o (H _e)	0,49 (0,50)		0,49 (0,50)		—	—
	D	-0,02		-0,01		—	—
	t _d	0,43		0,33		—	—
-153 C/T MMP-7	-153 C	523	40,73	494	43,49	1,77 (0,18)	0,89 (0,75-1,05)
	-153 T	761	59,27	642	56,51		
	-153 CC	102	15,89	106	18,66	1,442 (0,23)	0,82 (0,60-1,12)
	-153 CT	319	49,69	282	49,65	0,01 (1,00)	1,00 (0,79-1,26)
	-153 TT	221	34,42	180	31,69	0,89 (0,34)	1,13 (0,88-1,45)
	χ^2 (HWE) (p)	0,54 (> 0,05)		0,06 (> 0,05)		—	—
	H _o (H _e)	0,47 (0,48)		0,50 (0,49)		—	—
	D	+0,03		+0,01		—	—
	t _d	0,69		0,23		—	—

Примечание: N — объем выборки; χ^2 (HWE) — показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p — достигнутый уровень значимости для χ^2 (HWE); H_o — наблюдаемая гетерозиготность; H_e — ожидаемая гетерозиготность; D — индекс фиксации Райта; t_d — критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации, OR — отношение шансов

Анализ связи генетического полиморфизма –153C/TMMP-7 (rs11568818) с показателями АД у пациентов с ЭГ показал, что у больных с генотипом –153TT уровень максимального систолического АД (САД) (Me = 180 мм рт. ст.) достоверно превышает

аналогичный показатель пациентов с генотипом –153СС (Ме = 175 мм рт. ст. $p = 0,015$), а уровень максимального диастолического АД (ДАД) достоверно выше у носителей генотипа –153ТТ (Ме = 105 мм рт. ст.) по сравнению с носителями генотипа –153СС (Ме = 100 мм рт. ст., $p = 0,005$). Показатели минимального САД также достоверно выше у носителей генотипа –153ТТ (Ме = 115 мм рт. ст.) по сравнению с носителями генотипа –153СС (Ме = 110 мм рт. ст., $p = 0,004$), а значения минимального ДАД достоверно выше у носителей генотипа –153ТТ (Ме = 75 мм рт. ст.) по сравнению с носителями генотипа –153СС (Ме = 70 мм рт. ст., $p = 0,02$). Установлено, что у носителей генотипа –153СТ по локусу –153С/ТММР-7 (rs11568818) наблюдаются достоверно более высокие уровни минимального САД ($p = 0,04$) и ДАД ($p = 0,02$) по сравнению с носителями генотипа –153СС. Анализ связи полиморфизма –1673 1G/2G ММР-1 (rs1799750) с показателями АД не выявил достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2

Ассоциации генетических полиморфизмов –1673 1G/2G ММР-1 (rs1799750) и локусу –153С/ТММР-7 (rs11568818) с уровнем АД у больных с ЭГ (Ме, Q25-Q75)

Показатели	Генотипы больных с ЭГ локус –1673 1G/2G ММР-1			p		
	1G/1G (n = 184) 1	1G/2G (n = 318) 2	2G/2G (n = 147) 3	1-2	1-3	2-3
САД _{max} , мм рт. ст.	179 (165,0-200,0)	178,0 (160,0-200,0)	178,0 (160,0-200,0)	0,47	0,92	0,58
ДАД _{max} , мм рт. ст.	110,0 (100,0-110,0)	110,0 (100,0-110,0)	110,0 (100,0-110,0)	0,69	0,99	0,67
САД _{min} , мм рт. ст.	115,0 (110,0-130,0)	110,0 (110,0-120,0)	110,0 (110,0-130,0)	0,34	0,47	0,99
ДАД _{min} , мм рт. ст.	75,0 (70,0-80,0)	70,0 (70,0-80,0)	75,0 (70,0-80,0)	0,21	0,16	0,63
Показатели	Генотипы больных с ЭГ локус –153 С/ТММР-7			p		
	СС (n = 102) 1	СТ (n = 319) 2	ТТ (n = 221) 3	1-2	1-3	2-3
САД _{max} , мм рт. ст.	175,0 (160,0-195,0)	178,0 (160,0-200,0)	180,0 (165,0-200,0)	0,13	0,015	0,17
ДАД _{max} , мм рт. ст.	100,0 (95,0-110,0)	100,0 (100,0-110,0)	105,0 (100,0-110,0)	0,08	0,005	0,09
САД _{min} , мм рт. ст.	110,0 (100,0-120,0)	110,0 (110,0-130,0)	115,0 (110,0-130,0)	0,04	0,004	0,19
ДАД _{min} , мм рт. ст.	70,0 (65,0-80,0)	75,0 (70,0-80,0)	75,0 (70,0-80,0)	0,02	0,02	0,97

Закключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлена вовлеченность SNP-полиморфизмов генов ММП в формирование предрасположенности к ЭГ. Установлено, что молекулярно-генетический маркер –153ТТ ММР-7 ассоциирован с повышенными значениями максимального и минимального ДАД и САД у индивидуумов с ЭГ. Наблюдаемые высокие значения АД у носителей мутантного аллеля –153Т по локусу rs11568818 объясняются изменением уровня экспрессии изучаемого гена и нарушением деградации ВКМ, что ведет к развитию ригидности сосудистой стенки и фиксации АД на высоком уровне.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-34-00114/16 «Исследование вовлеченности генетических полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в формирование инсульта на фоне гипертонической болезни у населения Центрального Черноземья России».

Список литературы

1. Гогин Е. Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. — 2010. — № 82 (4). — С. 5-10.
2. Чазова И. Е. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом : клинич. рекомендации : разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Рос. мед. о-вом по артериальной гипертонии и профильной комиссией по кардиологии / И. Е. Чазова, С. В. Недогода, Ю. В. Жернакова. — М., 2013. — 43 с.
3. Berk B. C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. J. Lehoux // Clin. Invest. — 2011. — Vol. 117 (3). — P. 568-575.
4. Hejduk P. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / P. Hejduk, A. Sakowicz, T. Pietrucha // Postepy Hig. Med. Dosw. — 2015. — Vol. 69. — P. 1245-1250.
5. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility : a case-control study in a Han Chinese population / C. Qintao [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers — 2014. — Vol. 18 (12). — P. 826-831.
6. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke / Y. Hao [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2015. — Vol. 8 (9). — P. 1647-1652.
7. Вовлеченность генов-кандидатов в развитие гипертонической болезни у населения Центрального Черноземья России / М. И. Москаленко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. — 2015. — Вып. 29, № 4 (201). — С. 96-99.
8. Candelario-Jalil E. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia / E. Candelario-Jalil, Y. Yang, G. A. Rosenberg // Neuroscience. — 2012. — Vol. 158 (3). — P. 983-994.
9. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases-1, -3, -9 are associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients / C. C. Lin [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 5 (10). — P. 1805-14.
10. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics and prognosis / F. M. Velho [et al.] // J. Card. Fail. — 2011. — Vol. 17 (2). — P. 115-121.
11. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / T. Djuric [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2014. — Vol. 29 (5). — P. 879-884.
12. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients arteriosclerosis / S. Jormsjo [et al.] // Thrombosis and Vascular Biology. — 2011. — Vol. 21. — P. 1834-1839.
13. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction : a meta-analysis / J. Wang [et al.] // Heart. — 2011. — Vol. 97 (19). — P. 1542-1546.
14. Li Y. Y. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y. Y. Li, C. F. McTiernan, A. M. Feldman // Cardiovasc Res. — 2016. — Vol. 46. — P. 214-224.
15. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke : a meta-analysis / D. Wen [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2014. — Vol. 28. — P. 1834-1839.

16. Malik M. A. Role of the metalloproteinase-7 (181A>G) polymorphism in gastric cancer susceptibility : a case control study in Kashmir valley / M. A. Malik, S. A. Zargar, B. Mittal // Asian Pac. J. Cancer Pre. — 2011. — Vol. 12 (1). — P. 73-76.

INVOLVEMENT OF GENETIC POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN FORMATION OF ESSENTIAL HYPERTENSIA

[*M. I. Moskalenko*](#)

FSAEI HE «Belgorod State National Research University» (Belgorod)

The essential hypertension and its complications are a global problem of health care. The general prevalence of essential hypertension at the 25 years-old population today exceeds 40 %. Research is devoted to new data on involvement of genetic polymorphisms of –1673 1G/2G MMP-1 (rs1799750) and –153 C/T MMP-7 (rs11568818) of matrix metalloproteinases in formation of essential hypertension. It is shown that the of –153 TT MMP-7 (rs11568818) genotype is associated with higher levels of arterial pressure at patients with essential hypertension.

Keywords: essential hypertension, SNP polymorphism, matrix metalloproteinases, multifactorial diseases.

About authors:

Moskalenko Maria Ivanovna — 3rd-year post-graduate student at FSAEI HPE «Belgorod State National Research University», office phone: 8 (4722) 30-13-83, e-mail: mariam31011989@yandex.ru

List of the Literature:

1. Gogin E. E. Arterial hypertension and idiopathic hypertension / E. E. Gogin // Therapeutic archive. — 2010. — N 82 (4). — P. 5-10.
2. Chazova I. E. References on maintaining patients with metabolic syndrome: Clinical references developed at the request of the Russian Ministry of Health, approved by Russian medical society on arterial hypertonia and the profile commission on cardiology(cardiologies) / E. Chazova, S. V. Nedogoda, Ju. V. Zhernakova. — M., 2013. — 43 p.
3. Berk B. C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B. C. Berk, K. Fujiwara, S. J. Lehoux // Clin. Invest. — 2011. — Vol. 117 (3). — P. 568-575.
4. Hejduk P. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / P. Hejduk, A. Sakowicz, T. Pietrucha // Postepy Hig. Med. Dosw. — 2015. — Vol. 69. — P. 1245-1250.
5. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility : a case-control study in a Han Chinese population / C. Qintao [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers — 2014. — Vol. 18 (12). — P. 826-831.
6. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development

- of ischemic stroke / Y. Hao [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2015. — Vol. 8 (9). — P. 1647-1652.
7. Involvement of candidate genes into development of an idiopathic hypertension in the population of the Central Chernozem region of Russia / M. I. Moskalenko [et al.] // *Scientific sheets of the Belgorod state university. It is gray. Medicine. Pharmaceutics.* — 2015. — Issue 29, N 4 (201). — P. 96-99.
 8. Candelario-Jalil E. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia / E. Candelario-Jalil, Y. Yang, G. A. Rosenberg // *Neuroscience.* — 2012. — Vol. 158 (3). — P. 983-994.
 9. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases-1, -3, -9 are associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients / C. C. Lin [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5 (10). — P. 1805-14.
 10. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics and prognosis / F. M. Velho [et al.] // *J. Card. Fail.* — 2011. — Vol. 17 (2). — P. 115-121.
 11. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / T. Djuric [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — Vol. 29 (5). — P. 879-884.
 12. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients arteriosclerosis / S. Jormsjo [et al.] // *Thrombosis and Vascular Biology.* — 2011. — Vol. 21. — P. 1834-1839.
 13. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction : a meta-analysis / J. Wang [et al.] // *Heart.* — 2011. — Vol. 97 (19). — P. 1542-1546.
 14. Li Y. Y. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y. Y. Li, C. F. McTiernan, A. M. Feldman // *Cardiovasc Res.* — 2016. — Vol. 46. — P. 214-224.
 15. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke : a meta-analysis / D. Wen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* — 2014. — Vol. 28. — P. 1834-1839.
 16. Malik M. A. Role of the metalloproteinase-7 (181A>G) polymorphism in gastric cancer susceptibility : a case control study in Kashmir valley / M. A. Malik, S. A. Zargar, B. Mittal // *Asian Pac. J. Cancer Pre.* — 2011. — Vol. 12 (1). — P. 73-76.