

ской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 103-108.

Character of homeostasis changes in persons with different genotypes of metabolism regulator genes under extreme conditions. / A.O. Pyatibrat, S.B. Melnov, A.S. Kozlova [et al.] // Bulletin of Russian military medical Academy. – 2015. – N 3(51). – P.103-108. (In Russ.)

6. Паначева Л.А. Частота и клинические проявления метаболического синдрома при вибрационной болезни / Л.А. Паначева, Е.А. Платонова, Г.В. Кузнецова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 10. – С. 36-39.

Panacheva L.A. Prevalence and clinical manifestations of metabolic syndrome in vibration disease / L.A. Panacheva, E.A. Platonova, G.V. Kouznetsova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. – 2011. – N 10. – P.36-39. (In Russ.)

7. Распределение сывороточных и эритроцитарных генетических маркеров у больных с вибрационной патологией / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, Т.К. Ядыкина [et al.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 295-298.

Distribution of serum and erythrocyte genetic markers in the patients with vibration pathology / N.I. Gafarov, V.V. Zakharenkov, T.K. Yadykina, A.S. Kazitskaya // Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2014. – Vol.16, N 5. – P.295-298. (In Russ.)

8. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 2. – С.55-62.

Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation / Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2012. – N 2. – P.55-62. (In Russ.)

9. Сюрин С.А. Особенности общей и профессиональной патологии горняков апатитовых рудников Крайнего Севера / С.А. Сюрин, О.А. Буракова // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 3. – С. 15-18.

Siurin S.A. Features of general and occupational pathology in miners of apatite mines in Far North kola research laboratory for occupational health / S.A. Siurin, O.A. Bourakova // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. – 2012. – N 3. – P.15-18. (In Russ.)

10. Сюрин С.А. Вибрационная болезнь у работников предприятий Арктической зоны Российской Федерации / С.А. Сюрин // Безопасность и охрана труда. – 2019. – № 3 (80). – С. 37-41.

Siurin S.A. Vibration disease in workers of enterprises in the Russian Arctic / S.A. Siurin // Occupational safety and health. – 2019. – N 3(80). – P.37-41. (In Russ.)

11. Частота метаболического синдрома и его клинических вариантов у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом в Якутии / А.Н. Романова, А.С. Гольдерова, М.И. Воевода [et al.] // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 2 (34). – С. 16-19.

Frequency of a metabolic syndrome and its clinical variants in patients with the verified coronary atherosclerosis in Yakutia / A.N. Romanova, A.S. Golderova, M.I. Voevoda, E.A. Alekseeva // Yakut Medical Journal. – 2011. – N 2 (34). – P.16-19. (In Russ.)

12. Чернобровцев П.А. Особенности распределения генотипов и аллелей rs1801282 гена PPARG у больных метаболическим синдромом в Донецком регионе / П.А. Чернобровцев, С.В. Пищулина, М.С. Кишени // Университетская Клиника. – 2017. – Т.1, № 3 (27). – С. 56-60.

Chernobrivtsev P.A. The peculiarities of distribution of genotypes and alleles rs1801282 PPARG in patients with metabolic syndrome in the Donetsk region / P.A. Chernobrivtsev, S.V. Pishchulina, M.S. Kishenya // University Clinic. – 2017. – Vol. 1, N 3(27). – P.56-60 (In Russ.)

13. Ямщикова, А.В. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью / А.В. Ямщикова, А.Н. Флейшман, М.О. Гидаятова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – № 7. – С. 718-722. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98 N 7-718-722

Yamshchikova A.V. Co-morbid conditions in the vibration disease patients / A.V. Yamshchikova, A.N. Fleishman, M.O. Gidayatova // Hygiene and Sanitation. – 2019. – Vol. 98, N 7. – P.718-722. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98 N 7-718-722

14. Association of the variants in the PPARG gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies / Li Q., R. Chen, L. Bie [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2015. – Vol. 19, N 1. – P. 198-209 DOI: 10.1111/jcmm.12417.

15. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension / L.A. Shpagina, O.N. Gerasimenko, V.A. Drobyshev [et al.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2017. – N 1. – P. 3-6.

16. Finck B.N. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease / B.N. Finck, D.P. Kelly // J Clin Invest. – 2006. – N 116(3). – P.615-22. DOI: 10.1172/JCI27794

17. Finck B.N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease / B.N. Finck, D.P. Kelly // Circulation. – 2007. – Vol. 15; N 115(19). – P.2540-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.670588

18. Kravchenko N.A. Role of PPARS and their isoforms in metabolic disorders related to insulin resistance and diabetes / N.A. Kravchenko, N.V. Yarmysh // Cytology and Genetics. – 2011. – N 45(3). – P.191-199. DOI: 10.3103/S0095452711030042.

19. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova [et al.] // Diabet. Vasc. Dis. Res. – 2007. – N 4(1). – P. 46–47.

20. The Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men / N. Cheurfa, A.F. Reis, D. Dubois-Laforgue [et al.] // Diabetologia. – 2004. – N 47(11). – P.1980-3. DOI: 10.1007/s00125-004-1567-4

21. The polygenic profile of Russian football players / E.S. Egorova, A.V. Borisova, L.J. Mustafina [et al.] // J Sports Sci. – 2014. – N 32(13). – P.1286-93. doi: 10.1080/02640414.2014.898853.

22. The PPARG Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russiannormoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov, V.A. Potapov, D.S. Khodirev [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research. – 2010. – N 7(1). – P.56–62. DOI: 10.1177/1479164109347689

Л.В. Родионова, В.А. Невзорова, Н.Г. Плехова,
К.К. Масленникова

ВАРИАНТЫ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ЗАМЕН В ГЕНАХ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (MMP-2 И MMP-9) ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.06

УДК 616.1

ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ МЗ России:
РОДИОНОВА Лариса Владимировна - ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ, **НЕВЗОРОВА Вера Афанасьевна** - д.м.н., проф., директор Института, **ПЛЕХОВА Наталья Геннадьевна** - д.б.н., проф., зав. ЦНИЛ ТГМУ, **МАСЛЕННИКОВА Ксения Константиновна** - ординатор кафедры ТГМУ.

Изучены точечные замены в генах *MMP-2* с.-1306C>T (rs243865) и *MMP-9* с.-1562C>T (rs3918242) у лиц в возрасте до 60 лет, проживающих на территории Приморского края. Установлено, что различия между долями генотипов *MMP-2* CC, CT и TT в группах лиц с артериальной гипертензией (АГ) и контрольной статистически незначимы (mid-p=0,16), тогда как в отношении генотипов *MMP-9* CC, CT и TT указанные различия определялись ($\alpha=0,05$). При распределении пациентов с АГ в зависимости от показателей относительно сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с АГ моложе 40 лет в группе со значением ССР 2 установлено достоверное увеличение минорных аллелей *MMP-9* 1562 C/T по сравнению с лицами со значением ССР 1. Наличие аллеля Т в гене *MMP-9* с.-1562C>T (rs3918242) сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых катастроф у лиц с АГ моло-

дого возраста. Таким образом, определение вышеназванного полиморфизма приобретает для молодых пациентов особое значение.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов, генетические полиморфизмы.

Point substitutions in genes *MMP-2* c.-1306C>T (*rs243865*) and *MMP-9* c.-1562C>T (*rs3918242*) were studied in people under the age of 60 living in the Primorsky Territory. It was found that differences between the shares of *MMP-2* CC, CT, and TT genotypes in the groups of persons with AH and the control group were statistically insignificant (mid-p = 0.16), while for *MMP-9* CC, CT, and TT genotypes, these differences were determined ($\alpha = 0.05$). In the distribution of patients with hypertension, depending on the indicators of relative cardiovascular risk (CVR) in persons with hypertension under 40 in the group with CVR 2, a significant increase in the minor alleles of *MMP-9* 1562 C/T was found, compared with individuals with CVR 1. The presence of the T allele in *MMP-9* gene c.-1562C>T (*rs3918242*) is associated with a higher risk of cardiovascular diseases in young people with hypertension. Thus, the definition of the abovementioned polymorphism is of particular importance for young patients.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, matrix metalloproteinases *MMP-2* and *MMP-9*, genetic polymorphisms

Введение. Одной из обсуждаемых проблем в риске возникновения и прогнозе неблагоприятного течения артериальной гипертонии (АГ) является поиск генетических полиморфизмов и иных значимых биомаркеров, позволяющих с высокой степенью точности оценивать индивидуальный сердечно-сосудистый риск (ССР) и своевременно проводить персонализированные корректирующие профилактические мероприятия [3].

Представляет интерес направление предиктивной медицины, связанное с поиском генов, кодирующих ферменты соединительнотканного метаболизма, дисбаланс в состоянии которого в свою очередь детерминирует раннее поражение органов-мишеней независимо от степени повышения АД. Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ и доклиническое поражение органов-мишеней связаны с инверсией фенотипов гладкомышечной клетки сосуда с сократительного на пролиферативный, изменениями в состоянии цитоскелета и клеточной памяти кардиомиоцитов, перестройкой внеклеточного матрикса как в результате действия факторов, активирующих гемодинамический стресс, так и в результате дискоординации ответа на генетическом уровне [3]. В формировании провоспалительного потенциала микроокружения клетки с последующим расщеплением эластина и накоплением коллагена I, II и III и фибронектина особое место занимает семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) [8]. Несбалансированная активность при АГ генов *MMP-2* и *MMP-9*, обусловленная однонуклеотидными заменами в зоне промотера по локусам *rs243865* и *rs3918242* соответственно, привлекает внимание многих исследователей, а полученные ими результаты не являются однозначными. Интерес к изучению вклада SNV в генах *MMP-2* и *MMP-9* по локусам -1306 C/T и -1562 C/T свидетельствует о необходимости накопления данных для их выявления в популяции лиц с АГ с целью возможности использования в

качестве предикторов риска возникновения АГ, прогноза возникновения поражения органов-мишеней и организации персонализированной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, что особенно актуально для лиц трудоспособного и молодого возраста, в том числе в связи с высокой распространенностью «маскированной» АГ у данной категории пациентов.

Цель исследования - определение сопряженности SNV в генах *MMP-2* c.-1306C>T (*rs243865*) и *MMP-9* c.-1562C>T (*rs3918242*) с наличием АГ у лиц трудоспособного возраста.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Владивосток.

В исследование был включен 271 доброволец в возрасте от 25 до 60 лет европеоидной расы, славянской этнической принадлежности, потомок не менее трех поколений, проживающих на территории Приморского края. Данные лица принимали участие в исследовании ЭССЕ-РФ. В группу пациентов с АГ вошел 161 чел. (91 мужчина и 70 женщин), группу контроля составили 110 практически здоровых, без АГ, добровольцев (50 мужчин и 60 женщин) соответствующего возраста.

Для проведения генетических исследований использовали образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови. Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Количественные показатели клинических характеристик пациентов выражали в виде среднего значения (М) плюс-минус стандартная ошибка (SE), для сравнительной оценки использовали критерий Стьюдента. Соответствие наблюдаемого распределения частоты генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга оценивали с помощью с помощью критерия χ^2 Пирсона. При сравнении частоты ал-

лелей и генотипов в группах здоровых и больных лиц применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития АГ оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Доверительный интервал (CI) рассчитывали по методу Woolf с 95 %-ным доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение. Средний возраст в группе пациентов с АГ составил 39,5 $\pm$ 2,3 года (размах от 33 до 44 лет), в контрольной группе – 39,2 $\pm$ 3,5 года (35 - 46 лет). В группе лиц с АГ преобладала АГ 1-й степени, которая была установлена у 135 чел. Из 110 лиц группы контроля половина исследуемых оказались курящими. Из группы пациентов с АГ (161 чел.) курили 92. Индекс курящего человека в обеих группах не различался и составил 5,35 $\pm$ 1,6 в группе лиц с АГ и 4,75 $\pm$ 1,5 в контрольной группе ($p > 0,05$). В группе пациентов с АГ отмечено значимое повышение уровня триглицеридов (ТГ), массы тела, окружности талии, ИМТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, табл. 1).

Частота генотипов исследованных вариантов SNV в генах металлопротеиназ *MMP-2* и *MMP-9* у здоровых лиц ($p = 0,7122$, $p = 0,2109$) и пациентов с АГ ($p = 0,0855$, $p = 0,0821$) соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что подтверждало независимое распределение аллелей в изучаемых вариантах и отсутствие ошибок при проведении генотипирования. Частота генотипов *MMP-2* CC, CT и TT у здоровых обследованных составила 50; 40 и 10%, а у пациентов с АГ – 48,3; 35 и 16,7% соответственно (табл. 2). Рядом авторов ассоциирована связь 1562 T аллеля *MMP-9* и АГ [4,5,10]. В нашем исследовании в отношении частоты генотипов *MMP-9* CC, CT и TT определено, что в группе контроля она составила 63,3; 31,7 и 5,0%, а у пациентов с АГ – 58; 28,3 и 13,7% соответственно. Таким образом, различия между долями генотипов *MMP-2* CC, CT и TT в группах лиц с АГ и контрольной были статисти-

Таблица 1

Сравнительный анализ клинической характеристики обследованных здоровых лиц и пациентов с АГ

Показатель	Группа контроля (n=110)	Пациенты с АГ (n=161)
Возраст, лет	39,2±3,5	39,5±2,3
Масса тела, кг	69±3,0	79±3,4*
ИМТ, кг/м ²	22, 1±3,5	24,0±3,2*
Окружность талии, см	73, 7±4,8	87, 3±5,6*
АД (САД и ДАД), мм рт.ст.	118 и 79 (±9,2 и ±7,0)	151 и 91 (±7,5 и 8,0)*
ЧСС, уд. в мин	72 ±7,0	80 ±8,0
Статус курения (п. чел.)	55	92
Индекс курящего человека, пачка/лет	4,75±1,5	5,35±1,6
Глюкоза крови, ммоль/л	4,82 ±0,7	5, 22 ±0,8
ОХ, ммоль/л	4,95±0,6	5,01±0,7
АпоА, г/л	1,79 ±0,4	1,81 ±0,3
АпоВ, г/л	0,92±0,3	0,83 ±0,3
ЛПНП, ммоль/л	3,13±0,8	3,35 ±0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,5	1,28±0,4
ТГ, ммоль/л	1,21±0,7	1,75 ±0,9*

Примечание. ИМТ- индекс массы тела, АД – артериальное давление (систолическое и диастолическое), ОХ - общий холестерин, ЧСС – частота сердечных сокращений, АпоА- аполипопротеин А, АпоВ- аполипопротеин В, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

* $p < 0,05$ между группой пациентов и контролем.

чески незначимы ($mid-p=0,16$), тогда как в отношении генотипов *MMP-9* *CC*, *CT* и *TT* определялись указанные различия ($\alpha=0,05$). Так, доля лиц с *TT* генотипом *MMP-9*, у которых проявлялся исследуемый эффект, в выборке с АГ была выше, чем в контрольной группе ($p=0,045$), что согласуется с данными.

Учитывая наибольшую частоту встречаемости минорного аллеля *T* у пациентов с АГ, мы объединили между собой генотипы *CT+TT* в одну группу и рассмотрели относительно лиц с

генотипом *CC*. Однонуклеотидные замены в генах, кодирующих матриксные металлопротеиназы, могут изменять уровень их экспрессии, что, по мнению исследователей, повышает восприимчивость к сердечно-сосудистым заболеваниям [1].

Как следует из данных табл. 3, отношение шансов (OR), рассчитанное по встречаемости *T*-аллеля *MMP-9* у пациентов с АГ, превышало таковое у лиц без АГ в 2 раза ($OR=2,9$) с достоверностью различий при $p=0,05$. Иными

словами, присутствие аллеля *T* в гене *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) коррелирует с наличием АГ. Наряду с этим при доминантной (*CT+TT* versus *CC*) и сверхдоминантной (*CC+TT* versus *CT*) моделях наследования носительство аллеля *T* незначительно повышало риск развития АГ (1,234 95% CI=0,73-2,07; 1,17 CI=0,67-2,04 соответственно при уровне значимости $p < 0,05$). Тогда как при рецессивной модели (*TT* versus *CC+CT*) наследования у больных АГ этот риск значимо повышался (2,92 95% CI=1,1-7,75, $p < 0,05$), подтверждая гипотезу о том, что наличие аллеля *T* в полиморфном локусе *rs3918242* гена *MMP-9* имеет прямую связь с вероятностью развития АГ. Таким образом, результаты настоящего репликативного исследования подтверждают данные, полученные в ходе GWAS, которое идентифицировало полиморфный локус как маркер повышенного риска развития АГ в европейских и азиатских популяциях населения [3, 9].

Принимая во внимание неоднородность группы лиц с АГ в зависимости от степени относительного риска (для лиц моложе 40 лет), определенного по шкале оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и абсолютного (для лиц 40 лет и старше) ССР, определенного по шкале SCORE, нам представилось интересным проанализировать присутствие аллеля *T* генов *MMP-2* с.-1306C>T (*rs243865*) и *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) у лиц с АГ с различной степенью ССР.

Анализ ситуации в реальной клинической практике демонстрирует, что большинство кардиоваскулярных

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs243865* гена *MMP-2* в популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена <i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>)	Частота у здоровых лиц (n=120), абс. число (%)	Частота у пациентов с артериальной гипертензией (n=120), абс. число (%)	χ^2	OR (95% CI)
<i>CC</i>	60 (50)	58 (48,3)		1
<i>CT</i>	48 (40)	42 (35)	0,13 $p=0,05$	0,905 (0,52-1,57)
<i>TT</i>	12 (10)	20 (16,7)	1,51 $p=0,05$	1,72 (0,77-3,84)
Доминантная форма наследования <i>CT+TT</i> versus <i>CC</i>	60 (50) 60 (50)	62 (51,7) 58 (48,3)	0,058 $p=0,05$	1,07 (0,64-1,77)
Рецессивная форма наследования <i>TT</i> versus <i>CC+CT</i>	12 (10) 108 (90)	20 (16,7) 100 (83,3)	1,9 $p=0,05$	1,8 (0,84-3,87)
Сверхдоминирование <i>CC+TT</i> versus <i>CT</i>	72 (60) 48 (40)	78 (65) 42 (35)	0,5 $p=0,05$	1,24 (0,73-2,1)

Примечание. В табл. 2-5: ММП – металлопротеиназа, n – численность группы, χ^2 (p) – оценка достоверности различий по распределению частоты генотипов между двумя группами, OR – отношение шансов, 95%, CI – доверительный интервал.

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs3918242* гена *MMP-9* в популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена <i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>)	Частота у здоровых лиц (n=120), абс.число (%)	Частота у пациентов с АГ (n=120), абс.число (%)	χ^2 (P-value)	OR (95% ДИ)
CC	76 (63,3)	70 (58)		1
CT	38 (31,7)	34 (28,3)	0,38 p=0,05	0,971 (0,55-1,71)
TT	6 (5)	16 (13,7)	5,55* p=0,05	2,895 (1,073-7,81)
Доминантная форма наследования CT+TT versus CC	44 (36,7) 76 (63,3)	50 (42) 70 (58)	0,59 p=0,05	1,234 (0,73-2,07)
Рецессивная форма наследования TT versus CC+CT	6 (5) 114 (95)	16 (13,7) 104 (86,3)	4,47* p=0,05	2,92 (1,1-7,75)
Сверхдоминирование CC+TT versus CT	82 (68,3) 38 (31,7)	86 (71,7) 34 (28,3)	0,275 p=0,05	1,17 (0,67-2,04)

катастроф чаще происходят у лиц с низким и промежуточным сердечно-сосудистым риском [2]. В нашем исследовании установлено, что подавляющее большинство лиц моложе 40 лет (n=95) имели значение ССР=2 (76 %, n=72) и всего 24% (n=23) - референсное значение ССР=1. Среди лиц 40 лет и старше (n=66) отмечалась противоположная тенденция: у 35% (n=23) был выявлен умеренный абсолютный ССР ($\geq 1\%$ и $< 5\%$), у 55% (n=37) высо-

кий ($\geq 5\%$ и $< 10\%$) и у 10% (n= 6) пациентов – очень высокий риск ($\geq 10\%$).

Alessandra M.V. Ritter и соавт., а также Sabbatini A.R. и соавт. предполагают, что *rs243865* в гене *MMP-2* может быть связан с повышением АД у пациентов с резистентной АГ [6, 7]. В нашем исследовании обнаружено, что распределение частоты генотипов CC, CT и TT *MMP-2* с.-1306C>T (*rs243865*) у лиц моложе 40 лет в зависимости от степени относительного риска, также

как и в общей группе пациентов, статистически не различалось (табл. 4). При сравнении частоты генотипов *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) установлено, что пациенты, имеющие минорный аллель T (CT и TT), встречались чаще в подгруппе с показателями ССР=2. Вероятно, указанные замены могут фенотипически проявляться дисбалансом в состоянии соединительнотканного метаболизма и сопряженного с ним поражения органов-мишеней при АГ.

Таблица 4

Частота генотипов полиморфных локусов *rs243865* гена *MMP-2* и *rs3918242* гена *MMP-9* у пациентов с АГ моложе 40 лет в зависимости от степени относительного сердечно-сосудистого риска

Генотип	Частота у лиц при ССР=2 (n=72), абс.число (%)	Частота у лиц при ССР=1 (n=23), абс.число (%)	OR (95% CI)	P-value
<i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>) TT+CT	38 (52,7)	10 (43,4)	0,34 (0,16-0,71)	0,52
<i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>) CC	34 (47,2)	13 (56,5)		
<i>MMP-9</i> с.-1562C>T (<i>rs3918242</i>) TT+CT	48 (66,6)	8 (34,7)	2,26 (0,42-1,84)	0,04
<i>MMP-9</i> с.-1562C>T (<i>rs3918242</i>) CC	24 (33,3)	15 (65,2)		

Примечание. В табл.4-5 P-value – уровень значимости $p \leq 0,05$.

Таблица 5

Частота генотипов полиморфных локусов *rs243865* гена *MMP-2* и *rs3918242* гена *MMP-9* у пациентов с АГ старше 40 лет в зависимости от степени абсолютного сердечно-сосудистого риска (шкала SCORE)

Генотип	Частота у лиц с умеренным ССР (n=23), абс.число (%)	Частота у лиц с высоким и очень высоким ССР (n=43), абс.число (%)	OR (95% CI)	P-value
<i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>) TT+CT	13 (56,5)	22 (51,1)	0,81 (0,46-1,42)	0,35
<i>MMP-2</i> с.-1306C>T (<i>rs243865</i>) CC	10 (43,4)	21 (48,8)		
<i>MMP-9</i> с.-1562C>T (<i>rs3918242</i>) TT+CT	10 (43,4)	19 (44,1)	1,42 (0,59-1,82)	0,55
<i>MMP-9</i> с.-1562C>T (<i>rs3918242</i>) CC	13 (56,5)	24 (55,8)		

В группе пациентов с АГ старше 40 лет не установлено различие в распределении генотипов полиморфного локуса *rs243865* гена *MMP-2* в зависимости от степени абсолютного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (табл. 5). Причем, в отличие от лиц моложе 40 лет, отсутствовало различие в распределении частоты генотипов *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска.

Выводы.

1. Статистически значимого различия SNV в гене *MMP-2* с.-1306C>T (*rs243865*) в зависимости от наличия АГ не обнаружено.

2. У лиц с АГ наличие минорного *T*-аллеля в полиморфном локусе *rs3918242* гена *MMP-9* встречается в 2,04 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами. Эти данные позволяют рассматривать *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) в качестве гена-кандидата для выявления генетически детерминированного соединительнотканного дисметаболизма с развитием АГ.

3. У пациентов с АГ моложе 40 лет при показателе относительного сердечно-сосудистого риска = 2 доля аллеля *T* в полиморфном локусе *rs3918242* гена *MMP-9* в 2,2 раза превышала таковую у лиц с относительным сердечно-сосудистым риском = 1. У лиц старше 40 лет подобного различия не установлено. Соответственно, наличие аллеля *T* в гене *MMP-9* с.-1562C>T (*rs3918242*) сопряжено с более высоким риском сердечно-сосудистых ката-

строф у лиц с АГ молодого возраста.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинико-фенотипические варианты и молекулярно-генетические особенности старения сосудов у людей разных этнических групп».

Литература

1. Москаленко М.И. Вовлеченность полиморфизмов -799 C/T *MMP-8* (*Rs11225395*) и -82 A/G *MMP-12* (*Rs2276109*) генов матриксных металлопротеиназ в формировании эссенциальной гипертензии у населения Центрального Черноземья России / Москаленко М.И., Капранова В.В., Чурносоев М.И. - 2017; 5 (254):63-67.

Moskalenko M.I. The involvement of polymorphisms of -799 C/T *MMP-8* (*Rs11225395*) and -82 A/G *MMP-12* (*Rs2276109*) of matrix metalloproteinase genes in the formation of essential hypertension in the population of the Central Black Earth Region of Russia / M.I. Moskalenko, V.V. Kapranova, M.I. Churnosov. - 2017; 5 (254):63-67.

2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. - 2018; 23(6): 118.

Prevention of cardiovascular disease 2017. Russian national guidelines // Russian Journal of Cardiology. - 2018; 23(6): 118.

3. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и показатели артериальной жесткости у лиц с артериальной гипертензией / Саковская А.В., Невзорова В.А., Исаева М.П. [и др.]. // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика - 2017. - 16 (2): 22-27.

Sakovskaya A.V. Polymorphism of genes of

matrix metalloproteinases 2 and 9 and indicators of arterial stiffness in individuals with arterial hypertension / A.V. Sakovskaya, V.A. Nevzorova, M.P. Isaeva. Cardiovascular Therapy and Prevention. - 2017; 16 (2): 22-27.

4. Medley T. Matrix metalloproteinase-9 genotype influences large artery stiffness through effects on aortic gene and protein expression / T. Medley, T. Cole, A. Dart [et al.]. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2004; 24(8):1479-84.

5. Palei A. Tanus-Santos J. Matrix metalloproteinase-9 polymorphisms affect plasma MMP-9 levels and antihypertensive therapy responsiveness in hypertensive disorders of pregnancy / A. Palei, V. Sandrim, L. Amaral [et al.]. // Pharmacogenomics journal. 2012 Dec; 12(6):489-98.

6. Ritter A. The *rs243866/243865* polymorphisms in *MMP-2* gene and the relationship with BP control in obese resistant hypertensive subjects / A. Ritter, A. de Faria, N. Barbaro, A. Sabbatini, N. Corrêa, V. Brunelli, A. Fattori, R. Amorim, R. Modolo, H. Moreno // Gene. 2018; 646:129-135. doi: 10.1016/j.gene.2017.12.023. Epub 2017 Dec 27.

7. Sabbatini A. Matrix metalloproteinase-2 -735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil / A. Sabbatini, N. Barbaro, A. de Faria, A. Ritter, R. Modolo, N. Corrêa, V. Brunelli, C. Pinho, V. Fontana, H. Moreno // Gene. 2017 Jul 15; 620: 23-29. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.004. Epub 2017 Apr 5.

8. Sierevogel M. Matrix metalloproteinases: a therapeutic target in cardiovascular disease / M. Sierevogel, G. Pasterkamp, D. de Kleijn D [et al.]. // Curr. Pharm. Des. - 2003; 9 (13): 1033-1040.

9. Yang W. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and MetaAnalysis Article / W. Yang, J. Lu, L. Yang [et al.]. // Iran J. Public Health. 2015; 44(11): 1445-1452.

10. Zhou S. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension / S. Zhou, J. Feely, J. Spiers [et al.]. // J Hum Hypertens. - 2007 Nov; 21(11):861-7.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2021.73.07

УДК 616-06.

КОРОСТЕЛЕВ Александр Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог ГАУ РС(Я) РБ№1-Национального центра медицины, bezbazaroff@inbox.ru; **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., зав. кафедрой АРИТ с курсом СМП ФПОВ Медицинского института ФГАОУ ВПО СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; **ЗАХАРОВ Петр Иванович** – д.м.н., руководитель отдела сердеч.-сосуд. хирургии, зав. отделением клинич. центра РБ№1-НЦМ, гл. внештат. спец. по сердеч.-сосуд. хирургии МЗ РС(Я); **БУЛАТОВ Алквиад Валентинович** – к.м.н., зав. отделением АРИТ РБ№1-НЦМ.

А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, П.И. Захаров, А.В. Булатов

РИСК ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ШУНТИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Изучалась частота встречаемости особенностей течения острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим метаболическим синдромом (МС) у пациентов, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце. Было достоверно доказано, что больные с ИБС и сопутствующим МС имеют высокий риск развития периоперационного ОПП, что может способствовать удлинению сроков пребывания пациента на искусственной вентиляции легких и увеличению риска летального исхода.