

УДК: 575.17

Москаленко М.И.

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ  
(RS1320632 И RS17577) С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет, г. Белгород*

**Резюме.** Эссенциальная (артериальная) гипертензия остается одной из актуальных проблем современного здравоохранения в России и в мире. Исследование посвящено новым данным о вовлеченности полиморфизмов 2003 G>A MMP-9 (rs17577) и -381 A>G MMP-8 (rs1320632) генов матриксных металлопротеиназ в формирование эссенциальной гипертензии. Показано, что у пациентов с генотипом 2003 GG MMP-9 уровень среднего артериального давления достоверно ниже, чем у пациентов с генотипом -82 GA MMP-9 ( $p=0,05$ ).

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

Moskalenko M.I.

**ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS MATRIX METALLOPROTEINASES (RS1320632  
AND RS17577) WITH THE LEVEL OF BLOOD PRESSURE OF PATIENTS  
WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

**Abstract.** Essential hypertension is one of the urgent problems of modern healthcare in Russia and in the world. The research is devoted to new data on the involvement of polymorphisms 2003 G> A MMP-9 (rs17577) and -381 A> G MMP-8 (rs1320632) of genes of matrix metalloproteinases in the development of essential hypertension. It has been shown that patients with genotype 2003 GG MMP-9 level of mean arterial pressure was significantly lower than in patients with genotype 2003 GA MMP-9 ( $p=0,05$ ).

**Keywords:** essential hypertension, SNP-polymorphism, matrix metalloproteinases, multifactorial diseases

**Введение.** Эссенциальная гипертензия (ЭГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и инвалидизации как в Российской Федерации, так и во всем мире. В настоящее время активно изучается вовлеченность генетической компоненты в формирование эссенциальной артериальной гипертензии, установлено, что в различных популяциях вклад генетических факторов в развитие ЭГ достигает от 30 до 80% [6, 10, 13]. Исследования российских и зарубежных ученых позволили выявить спектр генов, потенциально ассоциированных с развитием ЭГ и ее осложнений, таких, как инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца и др. [4, 9, 12]. В число генов-кандидатов входят гены матриксных металлопротеиназ (ММП), которые представляют собой группу протеолитических ферментов, отвечающих за расщепление компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [1]. Согласно литературным данным, полиморфный маркер rs1320632 ассоциирован с развитием сердечной недостаточности и атеросклерозом [2, 5], а полиморфизм rs17577 вовлечен в развитие аневризмы аорты и инфаркта миокарда [7, 8].

**Целью** настоящего исследования является изучение связи генетических полиморфизмов rs1320632 и rs17577 с показателями артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Объем исследуемой выборки составил 1117 человек: 549 больных с ЭГ и 568 индивидуумов контрольной группы. В выборку включались лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Исследуемые группы больных с ЭГ и контроля сопоставимы по полу, возрастным характеристикам, месту рождения и национальности. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось на базе кардиологического и неврологического отделений 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 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  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2, статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 8.0». Сравнение исследуемых групп по показателям артериального давления проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для описания использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75).

**Результаты.** Изучаемый полиморфизм гена *MMP-8* имеет цитогенетические координаты 11p22.3, цитогенетическое расположение полиморфного маркера гена *MMP-9* – 20q13.12 [11]. В ходе анализа полученных результатов выявлено, что для исследуемых локусов у больных с ЭГ и у лиц контрольной группы эмпирическое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Анализ вовлеченности генетических полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов в формирование ЭГ не выявил различий между больными эссенциальной артериальной гипертензией и контрольной группой по полиморфным маркерам rs1320632 и rs17577 (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации генов-кандидатов среди пациентов с эссенциальной гипертензией и у лиц с нормальным артериальным давлением**

Локусы	Генетические варианты	Больные с ЭГ (N=549)		Контрольная группа (N=568)		$\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
		n	%	n	%		
-381 A>G <i>MMP-8</i>	-381 A	1005	91,86	1030	90,67	0,85 (0,36)	1,16 (0,86-1,58)
	-381 G	89	8,14	106	9,33	0,85 (0,36)	0,86 (0,63-1,17)
	-381 AA	463	84,64	466	82,04	1,18 (0,28)	1,21 (0,87-1,68)
	-381 AG	79	14,44	98	17,25	1,45 (0,23)	0,81 (0,58-1,13)
	-381 GG	5	0,92	4	0,71	0,01 (0,96)	1,30 (0,30-5,78)
	$\chi^2_{(HWE)}$ (p)	0,62 (>0,05)		0,22 (>0,05)			
	$H_o$ ( $H_e$ )	0,14 (0,15)		0,16 (0,17)			
	D	-0,03		+0,02			
	$t_d$	0,25		0,16			
2003 G>A <i>MMP-9</i>	2003 G	901	82,06	909	80,02	1,38 (0,24)	1,14 (0,92-1,42)
	2003 A	197	17,94	227	19,98	1,38 (0,24)	0,88 (0,70-1,09)
	2003 GG	370	67,39	364	64,08	0,46 (0,49)	1,09 (0,85-1,41)
	2003 GA	161	29,33	181	31,87	0,73 (0,39)	0,89 (0,68-1,15)
	2003 AA	18	3,28	23	4,05	0,28 (0,59)	0,80 (0,41-1,57)

$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,01 (>0,05)	0,01 (>0,05)		
$H_0 (H_e)$	0,29 (0,29)	0,31 (0,32)		
D	-0,004	-0,003		
$t_d$	0,05	0,05		

Примечание: N – объем выборки;  $\chi^2_{(HWE)}$  – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для  $\chi^2_{(HWE)}$ ;  $H_0$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта;  $t_d$  – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации, OR – отношение шансов.

Анализ ассоциаций генетических полиморфизмов исследуемых генов матриксных металлопротеиназ с уровнем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией выявил взаимосвязь полиморфного маркера 2003 G>A MMP-9 с одним из изучаемых показателей (табл. 2).

Таблица 2

**Ассоциации генетических полиморфизмов -381 A>G MMP-8 (rs1320632)  
и 2003 G>A MMP-9 (rs17577) с уровнем артериального давления  
у больных с эссенциальной гипертензией (Me, Q25-Q75)**

Показатели	Генотипы больных с ЭГ			p		
	Локус -381 A>G MMP-8					
	AA (n=463) 1	AG (n=78) 2	GG (n=5) 3	1-2	1-3	2-3
САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	170 (160,0-190,0)	175,0 (160,0-190,0)	160,0 (160,0-180,0)	0,51	0,45	0,41
ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	100,0 (100,0-110,0)	100,0 (100,0-110,0)	100,0 (100,0-100,0)	0,58	0,51	0,42
САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	110,0 (110,0-120,0)	110,0 (100,0-120,0)	115,0 (110,0-115,0)	0,07	0,92	0,52
ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	75,0 (70,0-75,0)	0,33	0,44	0,31
АД <sub>среднее</sub> , мм.рт.ст.	123,5 (120,0-135,0)	123,4 (116,0-133,0)	120 (120,0-130,0)	0,71	0,52	0,38
Показатели	Генотипы больных с ЭГ			p		
	Локус 2003 G>A MMP-9					
	GG (n=369) 1	GA (n=161) 2	AA (n=18) 3	1-2	1-3	2-3
САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	170,0 (160,0-190,0)	175,0 (160,0-200,0)	172,5 (160,0-178,0)	0,08	0,45	0,21
ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст.	100,0 (100,0-110,0)	100,0 (100,0-110,0)	100,0 (100,0-105,0)	0,12	0,78	0,73
САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	110,0 (110,0-120,0)	110,0 (110,0-120,0)	110,0 (110,0-110,0)	0,34	0,26	0,15
ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст.	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (65,0-75,0)	0,89	0,68	0,65
АД <sub>среднее</sub> , мм.рт.ст.	123,3 (120,0-133,3)	126,0 (120,0-138,0)	125,5 (120,0-129,0)	0,05	0,96	0,45

**Обсуждение.** Протеиназы MMP-8 и MMP-9 играют значимую роль в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, лежащего в основе артериального ремоделирования. Согласно данным литературы, у носителей аллеля А по локусу 2003 G>A MMP-9 (rs17577) наблюдается снижение транскрипционной активности, что ведет к уменьшению концентрации металлопротеиназы в плазме и избыточному накоплению ЭЦМ [14]. В результате анализа связи генетического полиморфизма 2003 G>A MMP-9 с показателями АД у

больных с эссенциальной гипертензией нами выявлено, что у пациентов с генотипом 2003 GG уровень среднего артериального давления ( $Me=123,3$  мм.рт.ст.,  $95\% CI=120,0-133,3$ ) достоверно ниже ( $p=0,05$ ), чем аналогичный показатель у пациентов с генотипом -82 GA ( $Me=126,0$  мм.рт.ст.,  $95\% CI=120,0-138,0$ ). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что генетический вариант А *MMP-9* (rs17577) у его носителей способствует отложению коллагена на сосудистой стенке и изменению ее свойств, что в дальнейшем ведет к фиксации АД на постоянно высоком уровне. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами изучения польской и индийской популяций [6, 8]. Однако, полученные нами результаты не согласуются с исследованием китайской популяции, где не было выявлено значимых ассоциаций между полиморфизмом гена *MMP-9* и уровнем АД у больных с эссенциальной гипертензией [14]. Это может объясняться различиями в дизайне исследований и патогенетическими особенностями возникновения и течения ЭГ у лиц с разной этнической принадлежностью.

Greenlee K. и соавторами установлено, что у носителей аллеля G полиморфизма -381 A>G *MMP-8* (rs1320632) регистрируется высокая транскрипционная активность гена, что приводит к повышению содержания MMP в сыворотке крови и избыточной деградации экстрацеллюлярного матрикса [3]. В настоящем исследовании анализ связи полиморфизма -381 A>G *MMP-8* с показателями артериального давления не выявил достоверных различий. Эти результаты согласуются с данными, полученными при изучении вовлеченности полиморфизмов гена *MMP-8* в развитие ЭГ в китайской и сербской популяциях, где также не было выявлено значимых ассоциаций полиморфизма гена *MMP-8* с уровнем артериального давления среди индивидуумов с ЭГ [2, 11].

**Заключение.** Таким образом, в рамках настоящей работы установлена взаимосвязь полиморфных маркеров генов матриксных металлопротеиназ с показателями АД у больных эссенциальной артериальной гипертензией. В результате проведенного исследования выявлено, что полиморфизм 2003 G>A *MMP-9* ассоциирован с повышенными значениями среднего артериального давления у лиц с ЭГ.

**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».

#### Литература:

1. 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*. – 2009. – №158 (3). – P. 983–994.
2. Djuric T. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. / T. Djuric, M. Zivkovic, B. Milosevic // *Pediatr Nephrol*. – 2014. – №29 (5). – P. 879-884.
3. Greenlee K.J. Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted. / K.J. Greenlee, Z. Werb, F. Kheradmand // *Physiological Reviews*. – 2011. – №87 (1). – P. 69-98.
4. Hao Y. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke. / Y. Hao, S. Tian, M. Sun // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. – 2015. – №8 (9). – P. 1647-1652.
5. Hoseini S.M. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study. / S.M. Hoseini, A. Kalantari, M. Afarideh // *Metabolism*. – 2015. – №64 (4). – P. 527-538.
6. Mishra A. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. / A. Mishra, A. Srivastava, T. Mittal // *Clin Chim Acta*. – 2012. – №413. – P. 19-20.

7. Rodríguez-Pérez J.M. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. / J.M. Rodríguez-Pérez, G. Vargas-Alarcón, R. Posadas-Sánchez // *Genet Mol Res.* – 2016. – №15 (1) – P. 770-776.
8. Sakowicz A. Association between ins4436A in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population. / A. Sakowicz, P. Hejduk, T. Pietrucha // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2015. – №69. – P. 1245-1250.
9. Singh M. Molecular genetics of essential hypertension. / M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – №38 (3). – P. 268-277.
10. Velho F.M. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. / F.M. Velho, C.R. Cohen, K.G. Santos // *J Card Fail.* – 2011. – №17 (2). – P. 115-121.
11. Wang H. Functionally significant SNP MMP-8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). / H. Wang, S. Parry, G. Macones // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – №13 (21). – P. 2659-2669.
12. Wang X. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension. / X. Wang, Q. Sun, Y. Huang // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2013. – №30 (3). – P. 340-344.
13. Ward A.M. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. / A.M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens // *J Hypertens.* – 2012. – №30. – P. 449-456.
14. Wu H.D. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. / H.D. Wu, X. Bai, D.M. Chen // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2013. – №17 (9). – P. 707-712.