

Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа

Плехова Н. Г., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Елисеева В. С.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России.
Владивосток, Россия

Цель. Определение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (Single nucleotide polymorphism, SNP) -1562C>T (rs3918242) в гене металлопротеиназы 9 (ММП-9) с наличием артериальной гипертензии (АГ) у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Приморского края и Сахалинской области.

Материал и методы. Проведен анализ основных и дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (35 параметров) у 377 человек при выполнении регионального этапа исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), 2014-2019 гг, из них 240 человек европейской (славянской) и 137 человек южно-азиатской (корейской, мигранты 2-3-го поколений) этнической принадлежности. Идентификацию точечных замен в гене ММП-9 с.-1562C>T (rs3918242) осуществляли методом Real-Time PCR по технологии TaqMan.

Результаты. По сравнению с корейцами у славян обнаружено более высокое значение артериального давления ($p=0,002$). Не выявлено статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$) при определении сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Статистически значимые различия ($p=0,003$) определены между показателями сердечно-сосудистого риска для здоровых корейцев и пациентов с АГ. Показано, что среди больных АГ скорость пульсовой волны превышала рекомендованные значения у 22,2% европейцев и у 46,6% лиц корейской этнической принадлежности ($p=0,003$). Количество обследуемых больных АГ европейцев и минорного аллеля Т в полиморфном локусе rs3918242 гена ММП-9 превышало в 2,6 раза число условно-здоровых лиц — отношение шансов (ОШ)=4,7 с 95% доверительным интервалом: 1,1-7,8 ($p=0,03$). При

изучении частоты распределения аллеля Т указанного гена у корейцев Сахалинской области ассоциации SNP с наличием АГ не обнаружено — ОШ=0,81 с 95% доверительным интервалом: 0,12-5,54 ($p=0,83$). Причем в популяции южно-азиатов преобладали гетерозиготные носители Т аллеля, что значительно ($p=0,002$) отличалось от европейцев, у которых, в основном, выявлялся гомозиготный СС генотип.

Заключение. Однонуклеотидные вариации в гене ММП-9 с.-1562Т обнаруживались преимущественно у больных АГ европейской популяции населения Дальнего востока, тогда как у корейцев значимой связи между носительством минорного аллеля Т в этом гене и наличием заболевания не установлено.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, европейская и южно-азиатская популяция, матриксная металлопротеиназа 9, однонуклеотидные замены.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/04-2021

Рецензия получена 30/04-2021

Принята к публикации 20/07-2021



Для цитирования: Плехова Н. Г., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Елисеева В. С. Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2874. doi:10.15829/1728-8800-2022-2874

Single nucleotide substitutions in the matrix metalloproteinase 9 gene in hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District

Plekova N. G., Brodskaya T. A., Nevzorova V. A., Repina N. I., Eliseeva V. S.
Pacific State Medical University. Vladivostok, Russia

Aim. To determine the association of single nucleotide polymorphism (SNP) -1562C>T (rs3918242) in the matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene in hypertensive (HTN) in individuals of European and South Asian ethnicity of Primorsky Krai and Sakhalin Oblast.

Material and methods. The analysis of conventional and additional risk factors for cardiovascular diseases (35 parameters) in 377 people as a part of regional stage of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pl_nat@hotmail.com

Тел.: +7 (962) 339-63-91

[Плехова Н. Г.* — д.б.н., зав. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-8701-7213, Бродская Т. А. — д.м.н., доцент, профессор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Репина Н. И. — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-7507-1415, Елисеева В. С. — к.м.н., н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-5530-4621].

(ESSE-RF) study (2014-2019), of whom 240 people of European (Slavic) and 137 people of South Asian (Korean, second- and third-generation immigrants) ethnicity. Substitutions in the MMP-9 gene -1562C>T (rs3918242) was identified by real-time polymerase chain reaction using TaqMan technology.

Results. Compared to Koreans, the Slavs have a higher blood pressure ($p=0,002$). There were no significant differences between ethnic groups ($p=0,07$) in cardiovascular risk levels using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Significant differences ($p=0,003$) were determined in cardiovascular risk levels for healthy Koreans and HTN patients. It was shown that among patients with HTN, the pulse wave velocity exceeded the recommended values in 22,2% of Europeans and in 46,6% of Koreans ($p=0,003$). The number of hypertensive Europeans and minor MMP-9 rs3918242 T allele exceeded 2,6 times the number of healthy persons (odds ratio, 4,7; 95% confidence interval: 1,1-7,8 ($p=0,03$)). MMP-9 rs3918242 T allele in Koreans of the Sakhalin Oblast was not associated with HTN (odds ratio, 0,81; 95% confidence interval: 0,12-5,54 ($p=0,83$)). Moreover, in South Asian population, heterozygous carriers of T allele prevailed, which significantly ($p=0,002$) differed from Europeans, who, in general, had a homozygous CC genotype.

Conclusion. In Far Eastern Federal District, SNPs in the MMP-9 C-1562T gene were found mainly in hypertensive patients of European ethnicity, while in Koreans, a significant relationship between the

carriage of minor T allele in this gene and the presence of HTN was not established.

Keywords: HTN, cardiovascular risk, European and South Asian populations, matrix metalloproteinase 9, single nucleotide substitutions.

Relationships and Activities: none.

Plekhnova N.G.* ORCID: 0000-0002-8701-7213, Brodskaya T.A. ORCID: 0000-0002-9836-6339, Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Repina N.I. ORCID: 0000-0002-7507-1415, Eliseeva V.S. ORCID: 0000-0002-5530-4621.

*Corresponding author: pl_nat@hotmail.com

Received: 13/04-2021

Revision Received: 30/04-2021

Accepted: 20/07-2021

For citation: Plekhova N.G., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Eliseeva V.S. Single nucleotide substitutions in the matrix metalloproteinase 9 gene in hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2874. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2874

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ММП — металлопротеиназа, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое АД, ПЦР — полимеразная цепная реакция, САД — систолическое АД, СГБА — скорость пульсовой волны в аорте, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, SNP — однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

В условиях сложившейся демографической ситуации без четкой привязанности различных этносов к местам привычного обитания индивидуализированная оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) приобретает особую актуальность. Экспертами европейских и американских сообществ в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) разработаны поправочные коэффициенты или дополнительные баллы к традиционно используемым шкалам оценки ССР у мигрантов 1-го поколения [1]. На настоящий момент проведены немногочисленные исследования, показывающие различие в распространенности традиционных факторов риска ССЗ, чаще всего артериальной гипертензии (АГ), в зависимости от этнической принадлежности у населения, проживающего на территории России [2]. Изучение генетической предрасположенности к ССЗ у лиц различной этнической принадлежности представляет определенный интерес для развития профилактической медицины и уточнения ССР.

АГ сопровождается ремоделированием артериальных сосудов и внеклеточного матрикса [3, 4]. Показано, что матриксные металлопротеиназы (ММП), в частности желатиназы ММП-2, ММП-9 и их тканевые ингибиторы относятся к основным регуляторам кардиоваскулярного внеклеточного матрикса [5, 6]. Фермент, цинк-зависимая эндопептидаза ММП-9, экспрессируется в широком

диапазоне различных типов сердечно-сосудистых клеток, включая кардиомиоциты, сердечные фибробласты, эндотелиальные клетки сосудов и другие [7]. В нормальных физиологических условиях экспрессия гена и показатели активности фермента ММП-9 низкие, тогда как при патологических состояниях, связанных с воспалением, этот фермент синтезируется в высоких количествах, и играет центральную роль в обмене компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, протеогликаны и эластин [8, 9]. ММП-9 также участвует в активации трансформирующего фактора роста β — одного из ключевых факторов развития сердечного фиброза при ряде патологических состояний [10]. У пациентов с ССЗ повышение уровня ММП-9 инициируется множеством факторов, одним из которых являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphisms) в активирующих промоторах. Так, минорный аллель 1562 C>T (rs3918242, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs3918242>), который находится рядом с промоторной областью гена ММП-9 связан с повышенным содержанием кодируемого им белка в сыворотке крови и с более высокой частотой ССЗ [11, 12]. Показано наличие связи SNP 1562 C>T (rs3918242) с изолированной систолической гипертензией, коронарным атеросклерозом, инфарктом миокарда (ИМ) и неблагоприятным исходом при сердечной недостаточности [13-15]. Обнаружена корреляция между наличием SNP в гене ММП-9

-1562 С/Т и эссенциальной гипертонией согласно аллельной модели Т против С — отношение шансов (ОШ)=1,36, 95% доверительный интервал (ДИ):1,17-1,59 ($p<0,0001$) [12]. Причем, в модели пошаговой регрессии с поправкой на известные или вероятные детерминанты наличие SNP 1562 С>Т (rs3918242) коррелирует с повышением систолического (САД) ($R(2)=0,25$, $p<0,0001$) и диастолического (ДАД) ($R(2)=0,16$, $p<0,0001$) артериального давления (АД). При этом, у больных АГ с наличием минорного аллеля Т отмечен повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [11]. Тем не менее, несмотря на то, что активность гена *ММП-9*, обусловленная SNP в зоне промотора по локусу rs3918242 при АГ, в качестве предиктора ССЗ привлекает внимание многих исследователей, полученные результаты не всегда являются однозначными. Так, у населения Ирландии генотип СТ/ТТ выявлен у 28,1% носителей и связан с превышением в 2 раза риска развития ИМ — 17,9 vs 8,4%. У этих лиц носительство SNP в гене *ММП-9* (rs3918242) не было связано с наличием АГ [16]. В метаанализе 40 различных исследований по изучению наличия минорных замен 1562 С>Т (rs3918242) в гене *ММП-9* у 8280 здоровых и 11792 больных ССЗ показана связь с повышенным риском развития ишемической болезни сердца в доминантной (ОШ=1,41, $p<0,001$) и рецессивной (ОШ=1,59, $p<0,001$) моделях генотипов [17]. Анализ подгрупп, приведенный в указанном метаанализе, показал значительную связь наличия SNP по этому гену у азиатов с наличием ишемической болезни сердца, тогда как у европейцев подобной зависимости не выявлено. Таким образом, в большинстве исследований приводится достаточное количество доказательств влияния генетического фактора на развитие АГ, однако участие каждого из генов-кандидатов неоднозначно, что указывает на необходимость дальнейшего изучения распространенности SNP в гене *ММП-9* по локусу -1562 С>Т у больных АГ в популяциях населения различной этнической принадлежности.

Цель исследования — определение ассоциации SNP -1562С>Т (rs3918242) в гене *ММП-9* с наличием АГ у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Приморского края и Сахалинской области.

Материал и методы

При выполнении регионального этапа исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), в период 2016-2019гг обследованы 377 жителей Приморского края и Сахалинской области в возрасте 19-49 лет: 240 человек европейской (славянской) и 137 человек южно-азиатской (корейской) этнической принадлежности, мигранты 2-3-ого поколений. Каждая этническая группа включала 2 подгруппы: лица без и с документированной АГ. Согласно первичным медицинским до-

кументам (форма 025у) у большинства лиц диагноз АГ (72%) установлен до начала исследования (от 0,5 до 3 лет), у 28% АГ выявлена впервые в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (2018) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013) [1]. Критерии не включения в исследование: ожирение, симптоматическая АГ, наличие нарушений ритма сердца, наличие хронических заболеваний, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие, исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 68 от 12.10.2016).

Протокол включал антропометрические, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования (35 параметров). Всем пациентам выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), проведен расчет индекса массы тела (ИМТ). Определяли уровень суммарного ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким и очень высоким риском развития ССЗ [18]. У лиц до 40 лет использовали шкалу относительного риска.

Артериальную жесткость определяли методом неинвазивной артериографии (артериограф TensioClinic TL1, TensioMed, Венгрия). Исследование проводили с учетом стандартизации состояния и положения обследуемого. Осуществлен анализ скорости пульсовой волны в аорте (СПВА), индекса аугментации (ИА), величины САД, ДАД на лучевой артерии, пульсового (ПАД) и центрального АД. Анализировали форму пульсовой волны, ее амплитуду, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

Для проведения генетических исследований использовали образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (340 образцов), выделенные из цельной венозной крови с применением набора Genomics DNA Purification Kit (Fermentas, Евросоюз). Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием следующих пар праймеров: для *ММП-9* — 5'-GCCTGGCACATAGTAGGCCCC-3' и 5'-CTTCCTAGACAGCCGGCATC-3. ПЦР амплификацию выполняли в объеме 50 мкл, содержащем 25-50 нг геномной ДНК, 1 ед. GoTaq полимеразы (Promega, США). Конечная концентрация каждого дезоксирибонуклеотида составила 200 мкМ и каждого праймера — 0,5 мкМ. ПЦР в реальном времени проводили согласно инструкции производителя набора, для амплификации использовали программированный термоциклер PicoReal (Финляндия). Результаты реакции анализировали в 1% агарозном геле и визуализировали при помощи геледокументирующей системы Bio-Print 1500/20M Vilber Lourmat (Франция).

Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов получали прямым подсчетом. Равновесие Харди-Вайнберга рассчитывалось с использованием критерия χ^2 . Статистический анализ проводился с помощью SPSS для Windows. Количественные показатели клинических характеристик пациентов выражали в виде среднего значения (M) \pm стандартная ошибка (m), для сравнительной оценки использовали критерий Стьюдента. Категориальные переменные проанализированы с использованием критерия χ^2 или Фишера по мере необходимости и представлены в виде абсолютных частот и пропорций.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика здоровых лиц европейской и южно-азиатской популяции

Показатели	Лица европейской популяции (n=120)	Лица южно-азиатской популяции (n=72)
Пол (% , жен/муж)	48/52	51/49
Возраст (лет, М±m)	36,8±1,2	37,8±0,9
Рост (см, М±m)	173,3±1,5	166,8±1,2*
Вес (кг, М±m)	75,0±2,2	65,7±1,7*
ИМТ (отн. ед. М±m)	25,0±0,6	22,7±1,1*
ОТ (см, М±m)	83,2±1,9	77,2±2,9
Отягощенная наследственность по ССЗ (%)	34	23,5
САД (мм рт.ст., М±m)	120,6±1,6	117,5±3,8*
ДАД (мм рт.ст., М±m)	75,8±1,1	72,4±2,5
ПАД (мм рт.ст., М±m)	44,9±1,0	43,8±0,9
ЧСС (уд./мин, М±m)	69,9±1,8	70,3±1,1
Статус курения (%)	19,5	39,3*
ИКЧ (пачка/лет, М±m)	5,0±2,0	8,6±2,5*
СПВА (м/с, М±m)	7,7±0,2	7,2±0,5
ИА (% , М±m)	-42,5±3,0	-25,8±7,4*

Примечание: * — наличие различия между европейцами и корейцами при $p \leq 0,05$; ЧСС — частота сердечных сокращений, ИКЧ — индекс курящего человека.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АГ европейской и южно-азиатской популяции

Показатели	Лица европейской популяции (n=120)	Лица южно-азиатской популяции (n=46)
Пол (% , жен/муж)	36/64	38/62
Возраст (лет, М±m)	38,9±0,9	39,5±0,7
Рост (см, М±m)	173,4±1,3	167,3±1,8*
Вес (кг, М±m)	88,7±2,9	75,8±2,9*
ИМТ (отн. ед. М±m)	29,6±0,8	26,6±0,8
ОТ (см, М±m)	95,8±2,2	88,2±2,9*
Отягощенная наследственность по ССЗ (%)	61,5	61
САД (мм рт.ст., М±m)	146,9±2,4	144,6±4,4*
ДАД (мм рт.ст., М±m)	90,7±1,4	89,3±3,7*
ПАД (мм рт.ст., М±m)	56,2±1,9	55,6±2,1
ЧСС (уд./мин., М±m)	70,5±1,8	70,6±1,8
Статус курения (%)	23,1	41,7*
ИКЧ (пачка/лет, М±m)	7,1±2,7	9,5±2,2
СПВА (м/с, М±m)	9,1±0,3	10,3±0,7*
ИА (% , М±m)	-14,4±4,7	1,4±7,6*

Примечание: * — наличие различия между европейцами и корейцами при $p \leq 0,05$; ЧСС — частота сердечных сокращений, ИКЧ — индекс курящего человека.

Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$. Определяли показатели ОШ при интервальных оценках ДИ 95% при $p \leq 0,05$. Все указанные значения p были скорректированы (p С) с помощью теста Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты

Демографические и клинические характеристики исследуемых групп представлены в таблицах 1 и 2. Как и ожидалось, у больных АГ показате-

тели ИМТ и ОТ были выше в отличие от здоровых. У лиц южно-азиатской популяции как с АГ, так и без нее, по сравнению со славянами эти показатели были статистически значимо меньше ($p=0,03$). Средние значения САД, ДАД и ПАД были выше в группах лиц с АГ по сравнению с контролем независимо от их этнической принадлежности. Причем, у больных АГ статистически значимое ($p=0,002$) более высокое САД регистрировалось у европейцев ($146,9 \pm 2,4$ мм рт.ст.).

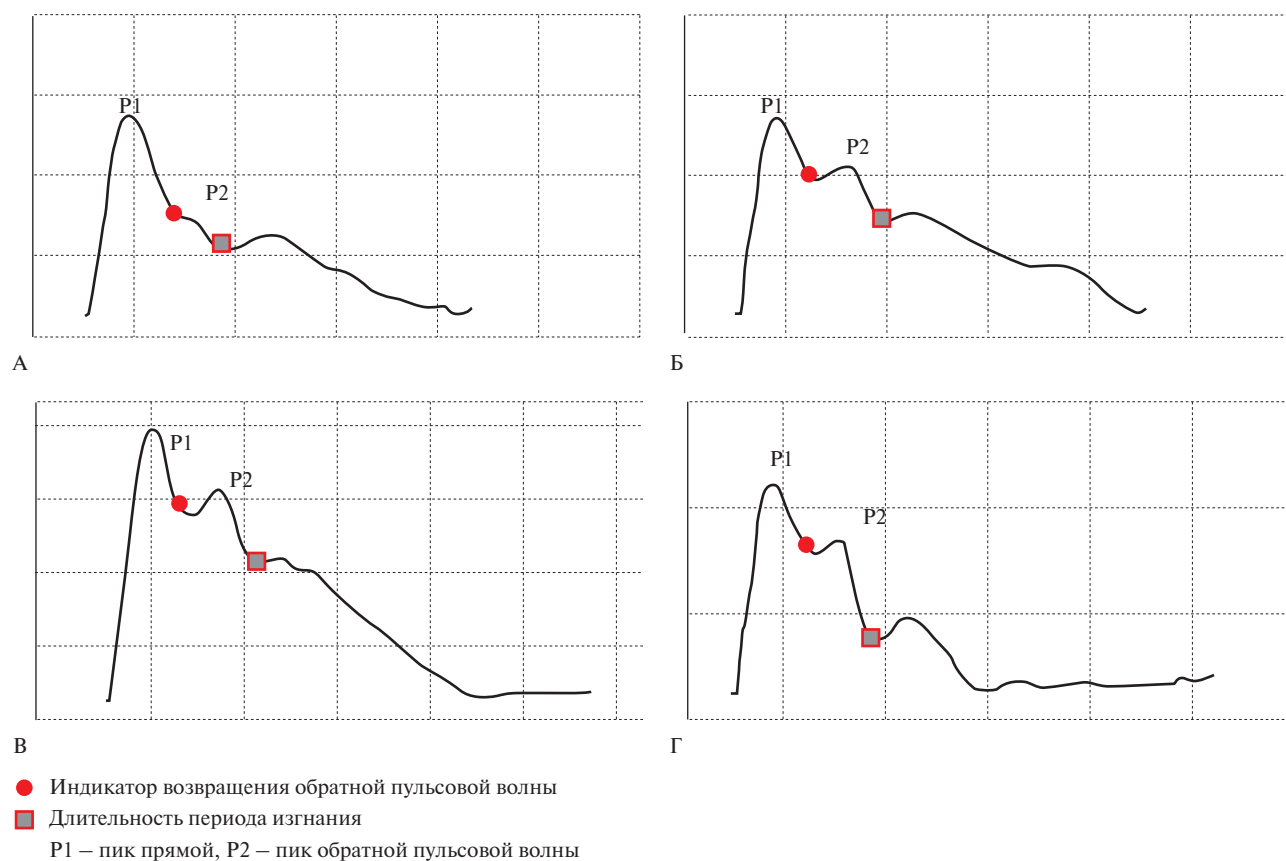


Рис. 1 Типичные формы пульсовых волн, полученные методом непрямой артериографии, у здорового (А) и больного АГ (Б) европейцев и у здорового (В) и больного АГ (Г) корейцев.

Примечание: ось ординат — время, шаг 200 мс; ось абсцисс — амплитуда пульсовой волны, шаг =40 мм рт.ст.

При определении показателей ССР по шкале SCORE статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$) обнаружено не было. У лиц европейской и корейской национальности в среднем и по подгруппам с АГ определен умеренный (от 1,2 до 1,8%), не превышающий 2%, абсолютный 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий и умеренный, не превышающий 3,5% относительный риск (от 1,2 до 2,8%). Средние значения ССР ($2,01 \pm 0,03\%$) по шкале SCORE были статистически значимо ($p=0,003$) выше у лиц с АГ по сравнению с здоровыми и соответствовали умеренному значению в обеих этнических группах.

Дополнительно к стандартной оценке по общепринятым шкалам, для уточнения степени ССР согласно клиническим рекомендациям по АГ [1] было выполнено исследование наличия доклинического поражения органов-мишеней, а именно определение СПВА. Не было обнаружено статистически значимых различий показателей СПВА между лицами различной этнической принадлежности (таблицы 1, 2). Превышение рекомендованного значения СПВА (10 м/с) установлено у 46,9% пациентов с АГ корейской этнической принадлежности, тогда как у европейской обнаружено только в 22,2% слу-

чаев ($p=0,003$). Среднее значение СПВА у пациентов с АГ в южно-азиатской группе превышало показатели для здоровых лиц в 1,4 раза ($p=0,001$), а у европейцев это соотношение составило 1,2 ($p=0,002$). ИА также был выше у лиц корейской группы, но значимо ($p=0,001$) различался между этническими группами у здоровых. Неинвазивная артериография позволила выполнить графическую оценку форм аортальных пульсовых волн у обследуемых. Так, у здоровых европейцев они характеризовались умеренной высотой, а пик отраженной пульсовой волны был сдвинут относительно пика прямой. В большинстве случаев у больных АГ отмечалось снижение демпфирующего эффекта и наложение отраженной пульсовой волны на прямую, без значительного увеличения амплитуды (рисунок 1). У корейцев пик отраженной волны приближался к пику прямой, формируя менее пологие, чем у европейцев волны, как в группе больных с АГ, так при ее отсутствии (рисунок 1).

Частоты аллелей и генотипов *ММП-9* -1562 С/Т (rs3918242) у здоровых лиц и пациентов с АГ представлены в таблицах 3 и 4. Полученное распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В европейской популяции в группе здоровых лиц распределение генотипов

Таблица 3

Распределение частоты аллелей и генотипов SNP локуса rs3918242 гена *ММП-9* в европейской популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена <i>ММП-9</i> с.-1562C>T (rs3918242)	Частота у здоровых лиц p (%), (n=120)	Частота у пациентов с АГ p (%), (n=120)	χ^2 (p-значение)	ОШ (95% ДИ)
CC	63,3% (n=76)	58% (n=70)		1
CT	31,7% (n=38)	28,3% (n=34)	0,010 p=0,92	0,97 (0,55-1,71)
TT	5% (n=6)	13,7% (n=16)	4,7* p=0,03	2,9 (1,07-7,81)
Доминантная форма наследования CT+TT vs CC	36,7% (n=44) 63,3% (n=76)	42% (n=50) 58% (n=70)	0,63 p=0,43	1,23 (0,73-2,07)
Рецессивная форма наследования TT vs CC+CT	5% (n=6) 95% (n=114)	13,7% (n=16) 86,3% (n=104)	4,47* p=0,05	2,92 (1,1-7,75)
Сверхдоминирование CC+TT vs CT	68,3% (n=82) 31,7% (n=38)	71,7% (n=86) 28,3% (n=34)	0,275 p=0,05	1,1 (0,52-2,3)

Примечание: * — наличие различия между группами обследуемых; p — частота генотипа (аллеля, модели наследования), χ^2 (p) — оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами, критерий Пирсона.

Таблица 4

Распределение частоты аллелей и генотипов SNP локуса rs3918242 гена *ММП-9* в южно-азиатской популяции здоровых лиц и с АГ

Полиморфный вариант гена <i>ММП-9</i> с.-1562C>T (rs3918242)	Частота у здоровых, p (%), (n=55)	Частота у пациентов с АГ p (%), (n=45)	χ^2 (p-значение)	ОШ (95% ДИ)
CC	31% (n=17)	33,3% (n=14)		1
CT	63,5% (n=35)	64% (n=29)	0,001 p=0,99	1,01 (0,43-2,38)
TT	5,5% (n=3)	2,7% (n=2)	0,046 p=0,83	0,81 (0,12-5,54)
Доминантная форма наследования CT+TT vs CC	69,1% (n=38) 31% (n=17)	66,7% (n=31) 33,3% (n=14)	0,002 p=0,98	0,44 (0,42-2,32)
Рецессивная форма наследования TT vs CC+CT	5,5% (n=3) 94,5% (n=52)	2,7% (n=2) 97,3% (n=43)	0,053 p=0,82	0,81 (0,13-5,05)
Сверхдоминирование CC+TT vs CT	36,4% (n=20) 63,6% (n=35)	36% (n=16) 64% (n=29)	0,007 p=0,93	0,97 (0,42-2,2)

Примечание: p — частота генотипа (аллеля, модели наследования), χ^2 (p) — оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами, критерий Пирсона.

СС, СТ и ТТ составило 63,3, 31,7 и 5%, а у пациентов с АГ 58, 28,3 и 13,7%, соответственно (таблица 3), т.е. в последней группе преобладали носители минорного аллеля Т. Среди больных АГ количество носителей рецессивного по аллелю Т гена *ММП-9* -1562 С/Т (rs3918242) превышало в 2,6 раза число здоровых лиц с указанным генотипом — ОШ=4,7, 95% ДИ: 1,1-7,8 (p=0,03). Учитывая наибольшую частоту встречаемости минорного аллеля Т у пациентов с АГ, мы объединили между собой количество носителей генотипов СТ+ТТ в одну группу, а в другую группу внесли число носителей генотипа СС. При доминантной (СТ+ТТ vs СС) и сверхдоминантной (СС+ТТ vs СТ) моделях наследования носительство аллеля Т статистически незначимо повышало риск развития АГ — ОШ=1,23, 95% ДИ: 0,73-2,07 (p=0,43); ОШ=1,1, 95% ДИ: 0,52-2,3 (p=0,05), соответственно. При рецессивной модели (ТТ vs СС+СТ) наследования этот риск развития АГ статистически значимо повышался — ОШ=4,47,

95% ДИ: 1,1-7,75 (p=0,05), что подтверждает гипотезу о том, что наличие минорного аллеля Т в полиморфном локусе rs3918242 гена *ММП-9* сопровождается наличием этой патологии. Таким образом, представленные результаты репликативного изучения подтверждают данные, полученные в ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies), которые идентифицировали полиморфный локус как маркер повышенного риска развития АГ у лиц европейской принадлежности [12].

При изучении частоты распределения минорного аллеля Т гена *ММП-9* с.-1562C>T (rs3918242) у корейцев ассоциации SNP с наличием АГ не обнаружено — ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,13-5,05 (p=0,83) (таблица 4). В группе здоровых распределение генотипов СС, СТ и ТТ составило 31, 63,5 и 5,5%, а у пациентов с АГ — 33,3, 64 и 2,7%, соответственно. Число носителей ТТ генотипа *ММП-9* среди больных АГ значимо не отличалось от здо-

ровых лиц ($p=0,83$). Необходимо отметить преимущественное выявление у обследуемых южно-азиатов гетерозигот по минорному аллелю Т, количество которых было статистически значимо ($p=0,002$) выше, чем в европейской популяции, где, в основном, определялся гомозиготный СС генотип. При расчете показателей различных вариантов моделей наследования носительства аллеля Т также не было выявлено связи с наличием АГ ($p=0,93$). В доминантной (СТ+ТТ vs СС) показатель ОШ составил 0,44, 95% ДИ: 0,42-2,32 ($p=0,98$), сверхдоминантной (СС+ТТ vs СТ) — ОШ=0,97, 95% ДИ: 0,42-2,2 ($p=0,93$) и рецессивной (ТТ vs СС+СТ) моделях наследования — ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,13-5,05 ($p=0,82$).

Обсуждение

При развитии эссенциальной АГ отмечается нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, которое вызывает повышение АД. В процессе возрастного ремоделирования в связи с атеросклерозом эластичность сосудов снижается. Показано, что статистически значимо ($p=0,002$) более высокое среднее значение АД регистрировалось у славян, а не у южно-азиатов. Определение ССР по шкале SCORE не показало статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$). СПВА является важным предиктором ССЗ, но, к сожалению, имеются немногочисленные данные по исследованию этого параметра у лиц различной этнической принадлежности. Показано, что у лиц азиатского происхождения СПВА выше — ОШ=8,1, 95% ДИ: 6,9-10,1 м/с), чем у лиц африканского происхождения — ОШ=7,7, 95% ДИ: 6,5-9,3 м/с ($p=0,03$) [18]. По мнению авторов, более высокая СПВА, обнаруженная у азиатов, может быть связана с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Установленное в настоящей работе превышение рекомендованного значения СПВА (10 м/с) у 46,9% пациентов корейской этнической принадлежности было обнаружено у больных АГ, что указывает на диагностическую значимость этого параметра.

Показано, что ММП, синтезируемые, в основном, инфильтрирующими клетками, разрушают внеклеточный матрикс и способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления [15]. Варианты однонуклеотидных замен в гене *ММП-9* выявлены при различных ССЗ, но результаты этих исследований не всегда трактуются однозначно с позиции значимости их обнаружения у больных [9, 11, 12, 16]. Указывается, что минорная замена аллеля С на Т в активирующем промоторе гена *ММП-9* 1562 С>Т (rs3918242) усиливает его экспрессию и коррелирует с АГ и повышенным риском ИМ у европейцев [12, 19]. В настоящем исследовании проанализировали SNP -1562 (rs3918242) гена *ММП-9* у пациен-

тов с АГ среди европейцев и корейцев Приморского края и Сахалинской области. У всех обследуемых европейцев преимущественно отмечен доминантный СС генотип, тогда как у южно-азиатов — гетерозиготный СТ. Причем, у европейцев SNP -1562 (rs3918242) гена *ММП-9* обнаруживался чаще у пациентов с АГ, чем у здоровых лиц. Повышенная частота встречаемости аллеля Т и генотипа СТ в исследуемой европейской популяции указывала на диагностическую значимость SNP в качестве маркера генетической предрасположенности к АГ. В отношении южно-азиатов подобное различие не обнаружено. С этих позиций определенный интерес представляют данные метаанализа 7 исследований, содержащих параметры обследования 3952 пациентов с ИМ и 4977 здоровых лиц [19]. Была показана статистически значимая связь между носителями аллеля Т и наличием ИМ в европейской популяции — ОШ=1,23, 95% ДИ: 1,02-1,48 ($p=0,03$), тогда как в стратифицированном анализе по этнической принадлежности у азиатов значимой связи не обнаружено. Полученные в настоящем исследовании результаты распределения SNP гена *ММП-9* у корейцев можно объяснить не только недостаточным количеством включенных пациентов, но и относительно генетически близким составом южно-азиатской популяции населения Сахалинская области. Все представители этой популяции преимущественно являются мигрантами 2-3-ого поколения и, в настоящее время, численность населения Сахалина продолжает примерно на 1% в год снижаться. В целом, это указывает на низкие темпы генетического обновления постоянно проживающей на острове диаспоры южно-азиатской популяции населения.

Заключение

Стандартные шкалы риска развития ССЗ не всегда информативны и требуют основательной доработки с позиций новых современных технологий. Несмотря на отсутствие различий в состоянии как абсолютного, так и относительного риска было обнаружено, что показатели жесткости сосудов сопряжены с более высокой степенью ССР у лиц корейской популяции. Исследование генетических маркеров показало, что минорные замены в гене *ММП-9* С-1562Т встречаются чаще у лиц европейской популяции с наличием АГ, чем в южно-азиатской. Несмотря на то, что это первое генетическое исследование различных этнических популяций населения Дальнего Востока с подробным анализом данных, необходимо дальнейшее изучение с большим размером выборки и оценкой взаимодействия между генами и средой обитания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiolgy*. 2018;(12):143-228. (In Russ.) Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
2. Bogdanov DYu, Nevzorova VA, Shumatov VB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):40-7. (In Russ.) Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шуматов В. Б. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2284.
3. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Martinez-Quinones P, McCarthy CG, Watts SW, et al. Hypertension induced morphological and physiological changes in cells of the arterial wall. *Am J Hypertens*. 2018;31(10):1067-78. doi:10.1093/ajh/hpy083.
5. Bilyug NB, Voronkina IV, Smagina LV, et al. Matrix metalloproteinases in primary culture of cardiomyocytes. *Biochem Biokhimiia*. 2015;80(10):1318-26. doi:10.1134/S0006297915100132.
6. Meschiari CA, Ero OK, Pan H, et al. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*. 2017;39(1):7-18. doi:10.1007/s11357-017-9959-9.
7. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2016;311(1):H190-8. doi:10.1152/ajpheart.00243.2016.
8. Hecht E, Freise C, Websky KV, et al. The matrix metalloproteinases 2 and 9 initiate uraemic vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):789-97. doi:10.1093/ndt/gfv321.
9. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(3):199-204. doi:10.1177/1534734613493289.
10. Kobayashi T, Kim H, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(11):L1006-15. doi:10.1152/ajplung.00015.2014.
11. Bisogni V, Cerasari A, Pucci G, Vaudo G. Matrix metalloproteinases and hypertension-mediated organ damage: current insights. *Integr blood press control*. 2020;13:157-69. doi:10.2147/IBPC.S223341.
12. Yang W, Lu J, Yang L, Zhang J. Association of matrix metalloproteinase-9 gene -1562C/T polymorphism with essential hypertension: a systematic review and Meta-Analysis article. *Iran J Public Health*. 2015;44(11):1445-52.
13. Huang R, Deng L, Shen A, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):840-7. doi:10.7150/ijms.5728.
14. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323.
15. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, et al. rs3918242 MMP-9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res*. 2016;15(1):15017776. doi:10.4238/gmr.15017776.
16. Watson C, Spiers JP, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):87. doi:10.1186/s12872-021-01860-7.
17. Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, et al. The association between Matrix Metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):232. doi:10.1186/s12872-020-01510-4.
18. Diemer FS, Baldew SM, Haan YC, et al. Aortic pulse wave velocity in individuals of Asian and African ancestry: the HELISUR study. *J Hum Hypertens*. 2020;34(2):108-16. doi:10.1038/s41371-018-0144-0.
19. Juan Z, Wei-Guo Z, Heng-Liang S, Da-Guo W. Association of Matrix Metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism with genetic susceptibility to myocardial infarction: a Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2015;77:40-5. doi:10.1016/j.curtheres.2014.05.001.