

УДК 616.1+616.9]:575.113

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВКЛАДА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (НА ПРИМЕРЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С)

Воропаев Е. В. (evoropaev@mail.ru), Осипкина О. В. (olga.osipkina@mail.ru), Мицюра В. М. (mitsura_victor@tut.by), Баранов О. Ю. (betula-belarus@mail.ru)

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

Цель исследования – анализ вклада полиморфизма генов IL-10, PPARGC1A, BCAT1 в формирование сердечно-сосудистой патологии (а именно артериальной гипертензии – АГ), а также полиморфизма гена IL-28B в формирование успешного ответа на интерферонотерапию при вирусном гепатите С с первым генотипом вируса. Оценка вклада генетических маркеров позволяет прогнозировать риск развития, особенности течения заболеваний, разрабатывать оптимальные терапевтические схемы.

Материалы и методы: Для оценки полиморфизма генов PPARGC1A, IL-10, BCAT1 сформированы две группы: экспериментальная (пациенты с АГ III степени) и контрольная (здоровые добровольцы без признаков сердечно-сосудистых нарушений). Для анализа влияния генетических маркеров SNP rs12979860 и rs8000917 гена IL-28B на эффективность интерферонотерапии выбраны две группы пациентов, инфицированных вирусом гепатита С I генотипа: ответившие и не ответившие на терапию. Материал для исследований – ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Методы – полимеразная цепная реакция, рестрикционный анализ, секвенирование, высокоточный анализ кривых плавления.

Результаты: показана неоднозначная роль аллельных и генотипических вариантов локусов PPARGC1A, IL-10, BCAT1 в формировании АГ 3 степени. Установлен значительный вклад изучаемых однонуклеотидных замен 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена IL-28B в формирование успешного ответа на интерферонотерапию при вирусном гепатите С с первым генотипом вируса ($F_{st}=13,51\%$ и $F_{st}=8,63\%$, соответственно).

Ключевые слова: молекулярно-генетический анализ, патогенез, клиническая значимость, вирусный гепатит С, артериальная гипертензия.

В последнее время изучение роли наследственности в оказании влияния на формирование патологий различного генеза приобретает особую актуальность, что связано с необходимостью разработки обоснованных систем прогноза развития и терапии соматических и инфекционных заболеваний. Так, например, в случае сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, при повышении кровяного давления и связанного с ним риска развития гипертонии генетическая составляющая является общепризнанным фактом. В настоящее время считается, что развитие АГ от 30 до 70% зависит от генотипа человека [3, 7, 12, 13]. Большим числом исследователей проведена работа по поиску конкретных генов и генетических ассоциаций, связанных с развитием АГ [2, 18]. В результате обнаружена связь SNP (однонуклеотидный полиморфизм, англ. Single nucleotide polymorphism) rs8192678 гена PPARGC1A, rs1800872 гена IL-10, rs7961152 гена BCAT1 с риском развития АГ [15, 17, 20]. Кроме того, показано, что для разных этнических групп могут быть выявлены свои особенности роли определённых генетических маркеров [1, 18]. Таким образом, поиск генетических маркеров, связанных с развитием сердечно-сосудистой патологии и, в частности АГ, представляет значительный интерес для каждой изучаемой популяции в зависимости от ее этногенеза. Тем не менее, идентификация конкретных генетических вариаций, ассоциированных с данной патологией, весьма затруднена, несмотря на полную расшифровку генома человека и определения генов-кандидатов [5]. Установление молекулярно-генетических механизмов генеза АГ не только объяснит механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и даст представление о наследовании мультифакториальных признаков в целом.

Широкомасштабные исследования генома человека показали связь полиморфизма гена IL-28B с ответом на лечение пациентов, инфицированных вирусом гепатита С наиболее неблагоприятного I генотипа, препаратами пегилированного интерферона и рибавирина (ПЭГ-ИФН+РБВ) [8, 10]. Особо высока прогностическая ценность SNP rs12979860 [8, 16] и rs8099917 [10, 11].

Целью настоящих исследований явился сравнительный анализ вклада полиморфизма генов IL-10, PPARGC1A, BCAT1 в формирование сердечно-сосудистой патологии (а именно АГ), а также полиморфизма гена IL-28B в формирование успешного ответа на интерферонотерапию при вирусном гепатите С с первым генотипом вируса.

Материалы и методы

Для выявления SNP rs8192678 гена PPARGC1A, rs1800872 гена IL-10, rs8000917 гена IL-28B использовали CAPS-анализ (Cleaved amplified polymorphic sequence) с применением рестриктаз MspI и RsaI, NmUCI, соответственно. Для детекции SNP rs7961152 гена BCAT1 и rs12979860 гена IL-28B использовали метод HRM (высокоточный анализ кривых плавления, англ. High Resolution Melt). Подбор структуры праймеров для выявления полиморфных вариантов осуществляли с помощью программ «Primer3 (version 0.4.0)» и «BeaconDesigner 7.91». Рестрикционный анализ проводили с применением коммерческих рестриктаз согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов ПЦР и рестрикционных фрагментов проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для обработки результатов плавления с высоким разрешением использовали программу Rotor-Gene ScreenClust HRM Software. Верификацию результатов плавления с высоким разрешением проводили, используя метод секвенирования по Сэнжэру. Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 («Applied Biosystems», США), CLC Sequence Viewer 6.5.4. Полученные данные о

нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

В качестве материала для исследований использовали ДНК человека, выделенную из лейкоцитов периферической крови. Для оценки полиморфизма генов PPARGC1A, IL-10, BCAT1 сформированы две группы: экспериментальная и контрольная. В экспериментальную группу был включен 71 пациент (36 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст $66,0 \pm 9,84$ года) с АГ III степени. Контрольная группа состояла из здоровых добровольцев без признаков сердечно-сосудистых нарушений (41 чел., в возрасте от 17 до 67 лет, средний возраст $38,5 \pm 12,7$).

Для анализа влияния генетических маркеров SNP rs12979860 и rs8000917 гена IL-28B на эффективность интерферонотерапии выбраны 80 пациентов, инфицированные вирусом гепатита С 1 генотипа (60% мужчин, средний возраст $43,3 \pm 12,0$ лет) из г. Гомеля и г. Минска, которые получали препараты ИФН (интерферон) и РБВ (рибавирин) с известным ответом на лечение. Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две группы: ответившие на терапию – стойкий вирусологический ответ (СВО) – 26 чел., и не ответившие на интерферонотерапию (54 чел.).

Сравнение исследуемых групп по частотам аллелей и генотипов осуществляли критерием χ^2 с поправкой Йетса (STATISTICA 6.0), доверительный интервал считали откорректированным методом Вальда, популяционно-генетические показатели (ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность, F-статистики Райта – показатель подразделенности Fst) рассчитывали с использованием программы POPGENE VERSION 1.31.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости аллелей и генотипов по локусам rs1800872 гена IL-10 и rs7961152 гена BCAT1. По локусу rs8192678 гена PPARGC1A сравниваемые группы не различались по частотам встречаемости аллелей и гомозиготных генотипов, в то же время достоверным является различие по частоте встречаемости гетерозигот GA ($\chi^2=4,74$; $p=0,0294$).

При расчете популяционно-генетических показателей выявлено уменьшение наблюдаемой гетерозиготности (H_o) в контрольной группе по сравнению с ожидаемой гетерозиготностью (H_e) по локусу rs8192678 гена PPARGC1A (0,2439 и 0,3469, соответственно) и по локусу rs1800872 гена IL-10 (0,3171 и 0,3327) (табл. 1). В экспериментальной группе, наоборот, значение показателя H_o превышало H_e , при этом значения как ожидаемой, так и наблюдаемой гетерозиготности превышали аналогичные показатели в контрольной группе, что указывает на возможную ассоциацию указанных генотипов с развитием сердечно-сосудистой патологии. В то же время низкие значения показателя Fst, отражающего степень подразделенности между группами (0,0076 и 0,0089, или 0,76% и 0,89%, соответственно), показывают, что только менее 1% изменчивости реализуется между выборками. Это указывает на низкую гетерогенность рассматриваемых выборок в целом [6, 9] и отсутствие достоверной связи между изучаемыми генетическими маркерами и развитием артериальной гипертензии. При анализе SNP rs7961152 гена BCAT1 также не было установлено достоверных различий между группами ни по частоте встречаемости аллелей и генотипов, ни по значе-

ниям наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности. Низкая межгрупповая подразделенность ($F_{st}=0,0033$ или 0,33%), при высокой изменчивости внутри выборок указывает на отсутствие явной связи данного SNP с развитием АГ 3 степени, что, возможно, связано с географическими особенностями популяции.

Таблица 1. – Значения наблюдаемой (H_o) и ожидаемой (H_e) гетерозиготности по локусам rs8192678 гена PPARGC1A, rs1800872 гена IL-10, rs7961152 гена BCAT1

Локус	Группы	Гетерозиготность		F _{st} показатель подразделенности
		H _o	H _e	
rs8192678 гена PPARGC1A	эксперимент	0,4507	0,4195	0,0076
	контроль	0,2439	0,3469	
rs1800872 гена IL-10	эксперимент	0,4930	0,4136	0,0089
	контроль	0,3171	0,3327	
rs7961152 гена BCAT1	эксперимент	0,6338	0,5019	0,0033
	контроль	0,6341	0,4914	

Таким образом, отсутствие абсолютной корреляции генотипической структуры выборки и развития гипертензии, по всей видимости, указывает на отсутствие влияния rs7961152 гена BCAT1 и rs1800872 гена IL-10 и незначительный вклад rs8192678 гена PPARGC1A в формирование данной патологии. Одним из вариантов решений данной задачи является поиск альтернативных SNP. В то же время в ряде работ показано, что исследования, ограничивающиеся несколькими генами-кандидатами, совершенно недостаточны для того, чтобы объяснить генетическую составляющую мультифакториальных заболеваний, к которым относится и артериальная гипертензия [4]. Для этого необходимо применение таких молекулярно-генетических технологий, как GWAS (полногеномный поиск ассоциаций, англ. Genome-wide association study), способных выявить одновременно большое количество полиморфизмов и предполагающих проведение сложного информационного анализа [5, 21].

В ходе анализа полиморфизма гена IL-28B было выявлено, что группа ответивших (СВО) и не ответивших на терапию достоверно различаются по частоте встречаемости аллелей и генотипов по локусам rs8000917 и rs12979860 (табл. 2).

Для локуса rs8000917 в группе пациентов, ответивших на терапию, было достоверно выявлено увеличение частоты встречаемости аллеля Т ($\chi^2=11,27$, $p=0,0008$) и генотипа ТТ ($\chi^2=14,15$, $p=0,0002$). Для локуса rs12979860 установлено, что в группе пациентов, ответивших на терапию, достоверно выше частота встречаемости аллеля С ($\chi^2=18,43$, $p<0,00001$) и генотипа СС ($\chi^2=27,58$, $p<0,00001$), а в группе не ответивших – частота встречаемости аллеля Т и генотипов СТ и ТТ ($p<0,05$).

Расчет коэффициента инбридинга Fis показал избыток гетерозигот ($Fis=-0,2984$ и $-0,4349$, табл. 3). Значения параметров наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности в группе пациентов, не ответивших на терапию, превышали соответствующие значения гетерозиготности в группе пациентов, ответивших на терапию.

Значение показателя Fst для локуса rs8000917 составило 0,0863. Это указывает на то, что 91,37% выявленной изменчивости между группами пациентов реализуется внутри группы, а межгрупповая составляющая равна 8,63%. Оценка показателя Fst по локусу rs12979860 показала, что 86,49% выявленной

Таблица 2. – Распределение частот аллелей и генотипов по локусам rs8000917 и rs12979860 гена IL-28B в группах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию

Полиморфизм	Генотипы и аллели	Частоты генотипов и аллелей в группах, %		χ^2 , p
		Ответ на терапию (n=26)	Нет ответа на терапию (n=54)	
rs8000917	TT	65,4	22,22	$\chi^2=14,15$ p=0,0002
	TG	34,6	66,67	$\chi^2=14,15$ p=0,0002
	GG	0	11,11	$\chi^2=1,73$ p=0,1888
	T	82,7	55,6	$\chi^2=11,27$ p=0,0008
	G	17,3	44,4	
rs12979860	CC	53,9	3,7	$\chi^2=27,58$ p<0,00001
	CT	46,1	74,1	$\chi^2=6,01$ p=0,0142
	TT	0	22,2	$\chi^2=5,17$ p=0,023
	C	76,9	40,7	$\chi^2=18,43$ p<0,00001
	T	23,1	59,3	

Таблица 3. – Значения наблюдаемой (Ho) и ожидаемой (He) гетерозиготности по локусам rs8000917 и rs12979860 гена IL-28B в группах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию

Локус	Группы	Гетерозиготность		F-статистики Райта	
		H _o	H _e	F _o	F _e
rs8000917	Ответ	0,3462	0,2919	-0,2984	0,0863
	Нет ответа	0,6667	0,4984		
rs12979860	Ответ	0,4615	0,3620	-0,4349	0,1351
	Нет ответа	0,7407	0,4874		

изменчивости является внутригрупповой, а межгрупповая составляющая равна 13,51% (Fst=0,1351).

Литература

1. Даренская, М. А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека / М. А. Даренская // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 2 (84). – С.152-159.
2. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease / G.I. Yu [et al.] // Inflamm. Res. – 2012. – №61(8). – P. 899-905.
3. Association of WNK1 gene polymorphisms and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population / M.D. Tobin [et al.] // Circulation. – 2005. – №112(22). – P. 3423–3429.
4. Dominiczak, A.F. Genome-Wide Association Studies Will Unlock the Genetic Basis of Hypertension / A.F. Dominiczak., P.B. Munroe // Hypertension. – 2010. – №56. – P.1017–1020.
5. Ehret, G.B. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension / G.B. Ehret // Current Hypertension Reports. – 2010. – №12(1). – P.17–25.
6. European Population Genetic Substructure: Further Definition of Ancestry Informative Markers for Distinguishing among Diverse European Ethnic Groups / C. Tian [et al.] // Molecular Medicine. – 2009. – Vol.15. №11-12. – P.371–383.

Следовательно, вклад SNP rs12979860 в подразделенность групп в 1,6 раза выше, чем SNP rs8000917. Генетическая дистанция DN (Неи,1972) между группами составила 0,1784 [14]. Значения популяционно-генетических показателей указывают на высокую генетическую подразделенность [6,9] групп пациентов, ответивших и не ответивших на терапию. Таким образом, группа пациентов, ответивших на терапию, достоверно отличается от группы не ответивших и по частоте встречаемости аллелей, и по частоте встречаемости генотипов, что обусловлено значительным вкладом генетических маркеров SNP rs12979860 и rs8000917 гена IL-28B в формирование СВО при вирусном гепатите С с первым генотипом вируса.

Выводы

1. С использованием популяционно-генетических показателей (коэффициент подразделенности Fst) установлен значительный вклад полиморфизма гена IL-28B (SNP rs12979860 и rs8000917) (Fst=13,51% и Fst=8,63%, соответственно) в формирование стойкого вирусологического ответа на интерферонотерапию вирусного гепатита С с первым генотипом вируса. Таким образом, обосновано их использование для прогнозирования терапевтического эффекта и корректировки тактики лечения.
2. Низкие значения Fst, полученные при анализе полиморфизма генов PPARGC1A, IL-10 и SNP BCAT1 (rs8192678 ~ 0,76%, rs1800872 ~ 0,89% и rs7961152 ~ 0,33%, соответственно) позволяют говорить об отсутствии или незначительном вкладе в формирование АГ. Установленный факт может свидетельствовать об особенностях этногенеза исследуемой выборки пациентов, кроме того, может быть связан с мультифакториальным характером заболевания, что требует поиска новых маркеров и подходов для оценки роли генетической составляющей в развитии АГ и сердечно-сосудистой патологии в целом.

Literatura

1. Darenskaja, M. A. Yethicheskie i regional'nye aspekty patologicheskikh processov u cheloveka / M. A. Darenskaja // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2012. – № 2 (84). – S.152-159.
2. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease / G.I. Yu [et al.] // Inflamm. Res. – 2012. – №61(8). – P. 899-905.
3. Association of WNK1 gene polymorphisms and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population / M.D. Tobin [et al.] // Circulation. – 2005. – №112(22). – P. 3423–3429.
4. Dominiczak, A.F. Genome-Wide Association Studies Will Unlock the Genetic Basis of Hypertension / A.F. Dominiczak., P.B. Munroe // Hypertension. – 2010. – №56. – P.1017–1020.
5. Ehret, G.B. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension / G.B. Ehret // Current Hypertension Reports. – 2010. – №12(1). – P.17–25.
6. European Population Genetic Substructure: Further Definition of Ancestry Informative Markers for Distinguishing among Diverse European Ethnic Groups / C. Tian [et al.] // Molecular Medicine. – 2009. – Vol.15. №11-12. – P.371–383.

7. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – №36(4). – P. 477–483.

8. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge // *Nature*. – 2009. – №461. – P. 399–401.

9. Genetic Structure of Human Populations / N.A. Rosenberg [et al.] // *Science*. – 2002. – Vol. 298. №5602. – P.2381–2385.

10. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study / A. Rauch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – №138. – P. 1338–1345.

11. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-[alpha] and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – №41. – P. 1105–1109.

12. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes / M.J. van Rijn [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – №25(3). – P. 565–570.

13. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians / G. Pilia [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2006. – №2(8). – P. 32.

14. Nei, M. Genetic distance between populations / M. Nei // *American Naturalist*. – 1972. – №106. – P. 283–292.

15. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Heiskanen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol.208(1). – P.190–196.

16. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. ATAHC Study Group. / J. Grebely [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – №52. – P. 1216–1224.

17. PPARGC1A sequence variation and cardiovascular risk-factor levels: a study of the main genetic effects and gene x environment interactions in children from the European Youth Heart Study / E.C. Brito [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol.5, №4. – P. 609–613.

18. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study of essential hypertension: the Family Blood Pressure Program / G.B. Ehret [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2008. – № 16(12). – P. 1507–1511.

19. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study on essential hypertension in a Korean population / K.W. Hong [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – №32(7). – P. 570–574.

20. The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals / K.S. Vimalaswaran [et al.] // *JAppl Physiol*. – 2008. – Vol.105. №4. – P.1352–1358.

21. Utilizing New Tools to Define the Genetic Underpinnings of Risky Traits Associated with Coronary Artery Disease: The Sardinia Study / J.B. Strait [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2009. – №19(3). – P. 69–75.

7. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – №36(4). – P. 477–483.

8. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge // *Nature*. – 2009. – №461. – P. 399–401.

9. Genetic Structure of Human Populations / N.A. Rosenberg [et al.] // *Science*. – 2002. – Vol. 298. №5602. – P.2381–2385.

10. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study / A. Rauch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – №138. – P. 1338–1345.

11. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-[alpha] and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – №41. – P. 1105–1109.

12. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes / M.J. van Rijn [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – №25(3). – P. 565–570.

13. Heritability of cardiovascular and personality traits in 6,148 Sardinians / G. Pilia [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2006. – №2(8). – P. 32.

14. Nei, M. Genetic distance between populations / M. Nei // *American Naturalist*. – 1972. – №106. – P. 283–292.

15. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Heiskanen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol.208(1). – P.190–196.

16. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. ATAHC Study Group. / J. Grebely [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – №52. – P. 1216–1224.

17. PPARGC1A sequence variation and cardiovascular risk-factor levels: a study of the main genetic effects and gene x environment interactions in children from the European Youth Heart Study / E.C. Brito [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol.5, №4. – P. 609–613.

18. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study of essential hypertension: the Family Blood Pressure Program / G.B. Ehret [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2008. – № 16(12). – P. 1507–1511.

19. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study on essential hypertension in a Korean population / K.W. Hong [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – №32(7). – P. 570–574.

20. The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals / K.S. Vimalaswaran [et al.] // *JAppl Physiol*. – 2008. – Vol.105. №4. – P.1352–1358.

21. Utilizing New Tools to Define the Genetic Underpinnings of Risky Traits Associated with Coronary Artery Disease: The Sardinia Study / J.B. Strait [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2009. – №19(3). – P. 69–75.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CONTRIBUTION OF POLYMORPHISM OF GENETIC MARKERS TO FORMATION OF DIFFERENT PATHOLOGIES (BY THE EXAMPLE OF HYPERTENSION AND VIRAL HEPATITIS C)

Voropaev E. V., Osipkina O. V., Mitsura V. M., Baranov O. Yu.
Educational Establishment "Gomel State Medical University", Gomel, Belarus

The aim of the study was to analyze the contribution of IL-10, PPARGC1A, BCAT1 gene polymorphisms to the development of cardiovascular diseases (i.e., hypertension), as well as the contribution of IL-28B gene polymorphism to the successful response to interferon therapy in viral hepatitis C type 1. Evaluation of the contribution of genetic markers makes it possible to predict the risk of development and features of the disease as well as to develop optimal therapeutic regimens.

Materials and methods: For the evaluation of PPARGC1A, IL-10, BCAT1 gene polymorphisms the patients were divided into two groups: the experimental group (patients with grade 3 hypertension) and the control group (healthy volunteers without cardiovascular diseases). To analyze the effect of the genetic SNP markers rs12979860 and rs8000917 of IL-28B gene on the effectiveness of interferon therapy we selected two groups of patients infected with hepatitis C virus type 1: those with and without response to therapy. Research material: human DNA extracted from peripheral blood leukocytes. Methods: polymerase chain reaction, restriction analysis, sequencing, high-resolution melting curve analysis.

Results: The role of allelic and genotypic variants of the PPARGC1A, IL-10, BCAT1 loci in the formation of grade 3 hypertension was demonstrated to be ambiguous. A significant contribution of the studied single nucleotide substitutions 39743165T>G (rs8099917) and 39738787C> T (rs12979860) of gene IL-28 B to the formation of a successful response to interferon therapy in viral hepatitis C type 1 ($F_{st}= 13.51\%$ and $F_{st}= 8.63\%$, respectively) was established.

Keywords: *molecular genetic analysis, pathogenesis, clinical significance, viral hepatitis C, hypertension.*

Поступила: 29.04.2016

Отрецензирована: 24.06.2016