



# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЯЛОСЬ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

К. О. Кротков

Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

*Цель исследования.* Выявить взаимосвязь между полиморфизмами гена рецептора ангиотензина 1 типа (AGT2R1 A1166C) (rs 5186), гена эндотелина-1 (LYS198ASN) (rs 5370), гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (C786T) (rs 2070744) и клинико-демографическими, антропологическими данными у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

*Материал и методы.* Всем пациентам (123 человека) интраоперационно был выполнен забор венозной крови из центрального венозного катетера. Далее методом полимеразной цепной реакции выполнено исследование генотипов полиморфизмов генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys 198 Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) с дальнейшей обработкой полученных результатов с помощью онлайн сервиса SNPStats.

*Результаты.* Наличие генотипов T/C, T/T полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) (rs 2070744) выявлено преимущественно у пациентов мужского пола. Найдена взаимосвязь между женским полом и наличием генотипа C/C полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) (rs 2070744). Взаимосвязи между полиморфизмами гена рецептора ангиотензина 1 типа (AGTR1 A1166C) (rs 5186), гена эндотелина-1 (LYS198Asn) (rs 5370) и клинико-демографическими показателями (индекс массы тела) у обследованных пациентов не обнаружено.

*Выводы.* Доминантная модель взаимосвязи между полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) (rs 2070744) и половой принадлежностью статистически значима. Генотип T/C-T/T полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) (rs 2070744) превалирует у пациентов мужского пола, у пациентов женского пола преобладает генотип C/C.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ген полиморфизма рецептора ангиотензина 1 типа (AGT2R1 A1166C (rs 5186), ген эндотелина-1 (LYS198Asn) (rs 5370), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) (rs 2070744).

*Для цитирования:* Кротков, К. О. Полиморфизм генов и клинико-демографические, антропологические данные у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения / К. О. Кротков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 6. С. 544-547. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-6-544-547>.

## Введение

В ранее опубликованной статье была доказана взаимосвязь между полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (C786T) и изменением среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений. Было исследовано, что у пациентов с наличием генотипа C/C полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) вероятность коррекции гемодинамических нарушений в интраоперационном периоде выше, чем при наличии генотипов T/C-T/T [1]. Однако данные о влиянии полиморфизмов генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys 198 Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) на антропологические (пол) и клинико-демографические (индекс массы тела (ИМТ)) характеристики пациентов в отечественных источниках отсутствуют, что требует изучения данной проблемы. Таким образом, **цель данного исследования:** выявить взаимосвязь между полиморфизмами гена ре-

цептора ангиотензина 1 типа (AGT2R1 A1166C) (rs 5186), гена эндотелина-1 (LYS198ASN) (rs 5370), гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (C786T) (rs 2070744) и клинико-демографическими, антропологическими данными у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

## Материал и методы

В исследование были включены 123 пациента с ИБС, находившихся на стационарном лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 УЗ «Гродненский клинический кардиологический центр», которым проводили оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения).

Интраоперационно пациентам, включенным в исследование, был выполнен молекулярно-генетический анализ распределения частот ал-

лелей и генотипов генов: полиморфизм генов AGTR1 A1166C (rs 5186), EDN1 Lys198Asn (rs 5370), NOS3 C786T (rs 2070744).

Экстракцию геномной ДНК проводили из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции (реагенты «М-сорб-кровь» производства СООО «Синтол», Российская Федерация), а также из плазмы периферической крови, набранной с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала (плазмы периферической крови) (реагенты «РИБО-преп» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация).

Генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов SNP rs 5186 (замена аденина (А) на цитозин (С)) в позиции 1166 гена AGTR1, rs 5370 (Lys198Asn – замена гуанина (G) на тимин (Т) в позиции 5665 гена EDN1, rs 2070744 (замена цитозина (С) на тимин (Т)) в позиции 786 гена NOS3 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколом реакции фирмы-производителя (ООО НПФ «Литех», Российская Федерация) к указанным полиморфизмам. Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически с использованием прибора SpectroStar Nano (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 260 нм. Представленное исследование проводили с разрешения этической комиссии УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Для выявления ассоциации между полиморфизмом генов и категориальными показателями применяли онлайн-сервис SNPstats ([www.snpstats.net](http://www.snpstats.net)). При помощи данного сервиса (методология работы описана в источнике [2] для разных типов моделей (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной) определяли: таблицы сопряженности категориальных распределений, отношения шансов (с 95% доверительными интервалами), значения  $p$  для гипотез о ненулевой разности остатков моделей и соответствующих нуль-моделей, информационные критерии (байесовский и Акаике). Онлайн-сервис SNPstats был использован для проверки условия равновесия Харди-Вайнберга. Критический уровень статистической значимости принимали за  $p < 0,05$ .

### Результаты

У 114 пациентов из 123 были выявлены вышеизложенные полиморфизмы генов. При анализе данных с помощью онлайн-сервиса SNPstats обработаны результаты исследования полиморфизмов генов AGTR1 A1166C (rs 5186), EDN1 Lys198Asn (rs 5370), NOS3 C786T (rs 2070744). У 9 пациентов не обнаружено исследуемых полиморфизмов. При анализе равно-

весия Харди-Вайнберга для выборки пациентов с выявленными генотипами полиморфизма данного гена было получено значение  $P = 0,54$ , что свидетельствует о выполнении условий данного равновесия. Это значение позволяет выполнить дальнейший анализ данных и исследовать взаимосвязь между данным полиморфизмом и половой принадлежностью пациентов.

В результате анализа полученных генотипов выявлены четыре модели генов: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная. Наиболее достоверной оказалась доминантная модель. В данной модели взаимодействия из 19 пациенток генотип С/С выявлен у 13 пациенток (68,4%) и у 6 пациенток (31,6%) выявлен генотип Т/С-Т/Т, что свидетельствует о превалировании генотипа С/С. Среди 95 пациентов мужского пола (34,7) выявлен генотип С/С, у 33 пациентов выявлен генотип Т/С-Т/Т (65,3). Статистическая значимость  $p$ -value составила 0,0067. Информационный критерий Акаике (АИК) составил 99,4 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях). Байесовский информационный критерий (БИК) составил 104,8 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях (таблица).

При исследовании гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), гена рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C) равновесие Харди-Вайнберга для выборки пациентов с выявленными генотипами полиморфизма данного гена были получены значения  $P = 0,029$  и  $P = 0,011$ , соответственно, что свидетельствует о невыполнении условий данного равновесия. Исходя из этих данных, исследование о взаимосвязи данных полиморфизмов и половой принадлежности пациентов не выполнялось. Взаимосвязи между доминантной моделью полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) и ИМТ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

С каждым годом в мире увеличивается количество генетических исследований с целью поиска и профилактики разных заболеваний важных органов и систем организма человека. За последние три десятилетия были достигнуты значительные успехи в установлении связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и маркерами генетического риска. В некоторых случаях внедрение генетического тестирования улучшило прогнозирование риска у отдельных пациентов, способствовало принятию решений о тактике лечения [3]. В зарубежных и отечественных источниках опубликованы данные о влиянии полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 типа AGTR1 A1166C (rs 5186), гена эндотелиальной синтазы оксида азота, NOS3 C786T (rs 2070744), гена эндотелина-1 (EDN1 LYS198Asn) (rs 5370) на разные заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения: артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и другие [4, 5, 6]. Но сведений о взаимосвязи данных полиморфизмов с антропологическими или клинко-демографическими характеристиками пациентов

**Таблица.** – Модели взаимосвязи между полиморфизмом генов эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) и половой принадлежности пациентов

**Table.** – Models of the relationship between polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3 C786T) and the gender of patients

Модель	Генотип	Пол		Отношение шансов (95% ДИ)	p-value	АИК	БИК
		М	Ж				
Кодоминантная	C/C	33 (34,7%)	13 (68,4)	1,0	0,025	101,4	109,6
	T/C	51 (53,7%)	5 (26,3%)	0,25 (0,08-0,76)			
	T/T	11 (11,6%)	1 (5,3%)	0,23 (0,03-1,97)			
Доминантная	C/C	<b>33 (34,7%)</b>	<b>13 (68,4%)</b>	<b>1,0</b>	<b>0,0067</b>	<b>99,4</b>	<b>104,8</b>
	T/C – T/T	<b>62 (65,3%)</b>	<b>6 (31,6%)</b>	<b>0,25 (0,09-0,71)</b>			
Рецессивная	C/C – T/C	84 (88,4%)	18 (94,7%)	1,0	0,38	105,9	111,4
	T/T	11 (11,6%)	1 (5,3%)	0,42 (0,05-3,49)			
Сверхдоминантная	C/C – T/T	44 (46,3%)	14 (73,7%)	1,0	0,026	101,8	107,3
	T/C	51 (53,7%)	5 (26,3%)	0,31 (0,1-0,92)			

с ИБС в зарубежных и отечественных литературных источниках не найдено. Наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена рецептора оксида азота NOS3 C786T (rs 2070744) и половой принадлежностью с учетом ранее проведенных исследований о влиянии данного полиморфизма на изменение среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений позволит заранее определить тактику анестезиологического ведения пациентов в интраоперационном периоде при проведении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения с целью снижения интраоперационных гемодинамических осложнений [1].

### Выводы

1. Полиморфизмы генов рецептора ангиотензина-1 AGTR1 A1166C (rs 5186), эндотелина-1 (EDN1 LYS198Asn) (rs 5370) статистически не

влияют на антропологические, клинико-демографические данные.

2. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 C786T (rs 2070744) не влияет на антропологические данные (ИМТ) пациентов.

3. Наиболее достоверной моделью взаимодействия между полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 C786T (rs 2070744) и половой принадлежностью пациентов является доминантная модель.

4. Генотип C/C полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 C786T (rs 2070744) преимущественно характерен для пациентов женского пола.

5. Генотип T/C-T/T полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T (rs 2070744) характерен для пациентов мужского пола.

### Литература

1. Изменение среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения при наличии полиморфизмов как потенциальных факторов гемодинамических нарушений / К. О. Кротков, В. Н. Валентюкевич, Д. В. Черный [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2024. – № 7. – С. 4-13. – edn: WKBACB.
2. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé [et al.] // Bioinformatics. – 2006. – Vol. 22, № 15. – P. 1928-1929.
3. Genetic testing in cardiovascular disease / M. P. Gray, D. Fatkin, J. Ingles [et al.] // Med J Aust. – 2024. – Vol. 220, № 8. – P. 428-434. – doi: 10.5694/mja2.52278.
4. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGT2R1) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера / Н. А. Бебякова, С. Н. Левицкий, О. А. Первухина, И. А. Шабалина // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 4. – P. 371-380. – doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371. – edn: NLNZNK.

5. Association of Endothelin-Converting Enzyme and Endothelin-1 Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in Malay Ethnicity / S. Elnaz, V. Ramachandran, N. Ansari [et al.] // Genet Res (Camb). – 2022. – Vol. 2022. – P. 9129960. – doi: 10.1155/2022/9129960.
6. NOS3 Polymorphisms Can Influence the Effect of Multicomponent Training on Blood Pressure, Nitrite Concentration and Physical Fitness in Prehypertensive and Hypertensive Older Adult Women / Á. A. Trapè, J. A. L. Rodrigues, L. P. Ferezin [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 566023. – doi: 10.3389/fphys.2021.566023.

### References

1. Kratkou KO, Valentyukevich VN, Chyornyj DV, Bajarchyk VP, Yakubtsevich RE, Kapucki AV. Changes in mean arterial pressure and heart rate in patients with coronary heart disease during coronary bypass surgery under artificial circulation in the presence of polymorphisms as potential factors of hemodynamic disorders. *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2024;6:4-13. edn: WKBACB. (Russian).
2. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniasta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies.

- Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
- Gray MP, Fatkin D, Ingles J, Robertson EN, Figtree GA. Genetic testing in cardiovascular disease. *Med J Aust*. 2024;220(8):428-434. doi: 10.5694/mja2.52278.
  - Bebyakova NA, Levitskiy SN, Pervukhina OA, Shabalina IA. The role of the A1166C polymorphism of the angiotensin ii receptor type 1 (AGT2R1) gene in the formation of cardiovascular risk factors in young men and women living in the European North of RUSSIA. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):371-380. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371. edn: NLNZNK. (Russian).
  - Elnaz S, Vasudevan R, Neda A, Patimah I, Mohd HM, Nur AM, Liyana N. Association of Endothelin-Converting Enzyme and Endothelin-1 Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in Malay Ethnic. *Genet Res (Camb)*. 2022;2022:9129960. doi: 10.1155/2022/9129960.
  - Trapé AA, Rodrigues JAL, Ferezin LP, Ferrari GD, Lizzi EADS, de Moraes VN, da Silva RF, Zago AS, Brazo-Sayavera J, Bueno Júnior CR. NOS3 Polymorphisms Can Influence the Effect of Multicomponent Training on Blood Pressure, Nitrite Concentration and Physical Fitness in Prehypertensive and Hypertensive Older Adult Women. *Front Physiol*. 2021;12:566023. doi: 10.3389/fphys.2021.566023.

## GENE POLYMORPHISMS AND CLINICAL, DEMOGRAPHIC, ANTHROPOLOGICAL DATA IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WHO UNDERWENT CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING UNDER ARTIFICIAL CIRCULATION

K. O. Krotkov

Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

**Objective.** To identify the relationship between polymorphisms of the angiotensin type 1 receptor gene (*AGT2R1 A1166C*) (rs 5186), endothelin-1 gene (*LYS198ASN*) (rs 5370), endothelial nitric oxide synthase gene *NOS3* (*C786T*) (rs 2070744) and clinical, demographic, anthropological data in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass grafting under artificial circulation.

**Material and methods.** All patients (123 people) underwent intraoperative venous blood sampling from a central venous catheter. Then, using the polymerase chain reaction method, there was performed an investigation of the genotypes of the gene polymorphisms of the angiotensin-1 receptor genes (*AGTR1 A1166C*), endothelin-1 (*EDN1 Lys 198 Asn*), endothelial nitric oxide synthase (*NOS3 C786T*), with further processing of the obtained results using the *SNPStats* online service.

**Results.** The presence of T/C, T/T genotypes of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (*NOS3 C786T*) (rs 2070744) was detected predominantly in male patients. The correlation was found between female gender and the presence of the C/C genotype of the endothelial nitric oxide synthase polymorphism (*NOS3 C786T*) (rs 2070744). No correlations were found between the polymorphisms of the angiotensin type 1 receptor gene (*AGTR1 A1166C*) (rs 5186), the endothelin-1 gene (*LYS198Asn*) (rs 5370) and clinical and demographic (body mass index) indicators in the studied patients.

**Conclusion.** The dominant model of the correlation between the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (*NOS3 C786T*) (rs 2070744) and gender is statistically significant. The T/C-T/T genotype of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (*NOS3 C786T*) (rs 2070744) is predominant in male patients, while the C/C genotype is predominant in female patients.

**Keywords:** coronary heart disease, angiotensin type 1 receptor polymorphism gene (*AGT2R1 A1166C*) (rs 5186), endothelin-1 gene (*LYS198Asn*) (rs 5370), endothelial nitric oxide synthase gene (*NOS3 C786T*) (rs 2070744).

**For citation:** Krotkov KO. Gene polymorphisms and clinical, demographic, anthropological data in patients with ischemic heart disease who underwent coronary artery bypass grafting under artificial circulation. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(6):544-547. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-6-544-547>.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторе / About the author**

Кротков Кирилл Олегович / Krotkou Kiryl, e-mail: k-krotkov@mail.ru, ORCID: 0009-0003-3398-0455

Поступила / Received: 20.09.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.11.2024