



УДК 575.17

## ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ГОРМОНОВ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

**О.Н. ЛИТОВКИНА  
Е.В. НЕКИПЕЛОВА  
К.И. ПРОЩАЕВ  
М.И. ЧУРНОСОВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: litovkina@bsu.edu.ru*

В статье изложены результаты изучения ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с количественными патогенетически значимыми признаками хронического гломерулонефрита в течении и при обострении заболевания. Установлены значимые взаимосвязи генетических полиморфизмов (S311C PON2, +6986 G/A CYP3A54, 4a/4b eNOS) с количественными показателями хронического гломерулонефрита: уровнем гематурии, протеинурии, креатинина у больных при обострении заболевания.

Ключевые слова: гены вазоактивных гормонов, хронический гломерулонефрит, количественные признаки хронического гломерулонефрита.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – хроническое диффузное заболевание почек, развивающееся преимущественно на иммунной основе, характеризующееся первичным поражением клубочкового аппарата с последующим вовлечением остальных структур почки и прогрессирующим течением [1, 2].

В основе развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита лежат иммунопатологические процессы [3]. Иммунокомплексный механизм поражения почек при ХГН связан с тем, что недостаточная гиперплазия эндотелия и мезангиальных клеток, а также неудаление иммунных комплексов из почки приводит к хроническому течению воспалительного процесса [4]. Развитие ХГН обуславливается также и антительным механизмом: в ответ на внедрение в организм различных антигенов иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, тропные к базальной мембране капилляров, которые фиксируются на её поверхности. Происходит повреждение мембраны, и её антигены становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатывается аутоантитела, которые также фиксируются на базальной мембране. Тромбоциты, фиксированные в месте повреждения мембраны, выделяют вазоактивные вещества, которые усиливают процессы воспаления. Длительный воспалительный процесс приводит в конце концов к склерозу, запустеванию клубочков и развитию хронической почечной недостаточности [5, 6]. Поэтому все больший интерес в последнее время исследователи-генетики проявляют к полиморфным маркерам генов вазоактивных гормонов при заболеваниях почек, детерминирующих выработку специфических ферментов, которые могут являться возможными генетическими факторами риска гломерулопатий [5, 7-9].

Хронический гломерулонефрит характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, однако во всех случаях хронического гломерулонефрита отмечается неуклонное быстрое прогрессирование заболевания [1]. Хронический гломерулонефрит имеет волнообразный характер течения, когда период ремиссии сменяется периодом обострения, при котором клиническая картина напоминает либо становится аналогичной при остром гломерулонефрите: появляются отёки, гипертензия, нарастает мочевого синдром, изменяются основные количественные гемодинамические, биохимические показатели (уровень систолического и диастолического давления, уровень креатинина, гематурии, протеинурии, скорость клубочковой фильтрации).

**Цель работы** – выявить взаимосвязи полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с количественными патогенетически значимыми признаками хронического гломерулонефрита в течении и при обострении заболевания.

Анализ полиморфизмов генов вазоактивных гормонов проводили на материале двух выборок: 238 больных хроническим гломерулонефритом (127 мужчин и 111 женщин) и 304 человека популяционного контроля (164 мужчины и 140 женщин) в возрасте от 15 до 79 лет ( $p < 0,05$ ).

Всем больным ХГН и индивидуумам популяционного контроля проводилось типирование десяти генов вазоактивных гормонов: ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), эндотелиальной синтазы окиси азота (4a/4b eNOS), параоксоназы-2 (S311C PON2), ангиотензиногена (-6A/G AGT), рецептора ангиотензина-II первого типа (-1166A/C AT1R1),  $\beta$ 3-субъединицы гуанин связывающего белка (G/A GNB3 rs.2301339),  $\alpha$ -аддуцина (G460W ADD1),  $\beta$ 2-адренорецептора (+46G/A ADRB2), эндотелина-1 (K198N ET-1), цитохрома 3A5 (+6986 G/A CYP3A5).

Нами были рассмотрены следующие количественные патогенетически значимые показатели у больных ХГН: уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, уровень креатинина, гематурии, протеинурии. Так как распределение анализируемых показателей, оцененное с помощью критерия Шапиро-Уилка, не соответствует закону нормального распределения ( $p < 0,05$ ), для описания рассматриваемых количественных показателей применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а при сравнении индивидуумов с разными генотипами по этим показателям использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни [10]. При проведении исследования группу гетерозигот объединяли с той группой гомозигот, у которой отсутствовали отличия значений медиан и интерквартильных интервалов от гетерозиготных носителей или они были наименьшие.

Получено, что в исследуемой нами группе больных ХГН медиана уровня систолического артериального давления составила 150,00 мм.рт.ст., диастолического артериального давления – 100,00 мм.рт.ст., креатинина – 112,50 мкмоль/л, гематурии – 6,00 ед, протеинурии – 0,50 г/сут.

Установлены ассоциации генетического маркера S311C PON2 с уровнем креатинина (таб. 1). В группе больных с генотипами 311SC и 311CC по этому локусу уровень креатинина (медиана 102,00 мкмоль/л, интерквартильный размах 91,00-335,00 мкмоль/л) меньше по сравнению с пациентами с генотипом 311SS (медиана 126,00 мкмоль/л, нижний квартиль 97,20 мкмоль/л, верхний квартиль 536,00 мкмоль/л,  $p = 0,05$ ).

Обнаружены взаимосвязи генетических вариантов локуса G/A  $\beta$ 3-субъединицы гуанин связывающего белка (rs2301339) с уровнем гематурии (таб. 1): у больных с генотипом AA медиана уровня гематурии составила 11,00 ед (интерквартильный размах 3,0-25,0 ед), что достоверно выше данного показателя в группе пациентов с генотипами GG и GA по данному полиморфизму (медиана – 5,0 ед, интерквартильный размах 5,0-12,0 ед,  $p = 0,026$ ).

Далее мы провели сравнительный анализ количественных патогенетически значимых показателей у больных ХГН в зависимости от генетических полиморфизмов при обострении заболевания (57 человек) (таб. 2).

Выявлены ассоциации полиморфного генетического маркера 4a/4b гена эндотелиальной синтазы окиси азота с уровнем протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания (таб. 2). У пациентов с генотипами 4a4a и 4a4b наблюдается более высокий уровень протеинурии (медиана 2,80 г/сут, интерквартильный размах 0,95-4,00 г/сут) по сравнению с больными с генотипом 4b4b (медиана 1,18 г/сут, нижний квартиль 0,50 г/сут, верхний квартиль 2,10 г/сут,  $p = 0,009$ ).

Установлено, что генетический маркер S311C параоксоназы-2 ассоциирован с уровнем креатинина и протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания (таб. 2). Пациенты с генотипами 311SC и 311CC отличаются меньшими уровнями протеинурии (медиана 0,90 г/сут, интерквартильный размах 0,45-3,15 г/сут) и креатинина (медиана 100,00 мкмоль/л, нижний квартиль 74,00 мкмоль/л, верхний квартиль 120,00 мкмоль/л) по сравнению с больными, которые имеют генотип 311SS (медиана 2,00 г/сут, интерквартильный размах 0,90-3,40 г/сут,  $p = 0,047$  и медиана



102,00 мкМоль/л, интерквартильный размах 97,20-269,00 мкМоль/л,  $p=0,044$  соответственно).

Таблица 1

**Ассоциации полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с патогенетически значимыми количественными показателями у больных ХГН, Me (Q25-Q75)**

Полиморфизм			Количественные показатели				
Локусы	Генотипы	N	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	Уровень креатинина, мкМоль/л	Уровень гематурии, ед	Уровень протеинурии, г/сут
1	2	3	4	5	6	7	8
I/D ACE	II	44	150,0 (130,0-177,5)	100,0 (85,0-100,0)	102,45 (93,45-258,00)	4,0 (2,0-12,0)	0,49 (0,25-1,05)
	ID, DD	190	150,0 (120,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	115,00 (93,20-480,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,95)
	p		0,7	0,3	0,2	0,7	0,8
4a/4b eNOS	4a4a, 4a4b	88	150,0 (130,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	107,00 (88,00-346,85)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,15-2,50)
	4b4b	146	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	113,50 (95,00-536,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,30)
	p		1,0	0,6	0,4	0,8	1,0
S311C PON2	311SS	133	150,0 (120,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	126,00 (97,20-536,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-2,00)
	311SC, 311CC	103	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (91,00-335,00)	5,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,30)
	p		1,0	0,9	<b>0,05</b>	0,9	0,6
-6A/G AGT	-6GG, -6AG	173	150,0 (130,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	106,00 (92,85-381,85)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-2,00)
	-6AA	65	145,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	126,00 (95,00-536,00)	6,0 (1,0-12,0)	0,40 (0,12-1,20)
	p		0,1	0,2	0,4	0,4	0,1
-1166A/C AT1R1	-1166AA, -1166AC	220	150,0 (120,0-167,5)	100,0 (80,0-100,0)	107,50 (92,40-390,85)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,56)
	-1166CC	13	160,0 (145,0-180,0)	100,0 (100,0-100,0)	190,00 (124,00-591,00)	2,0 (2,0-10,0)	0,40 (0,15-1,00)
	p		0,2	0,1	0,2	0,5	0,3
G/A GNB3	GG, GA	211	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	114,00 (94,00-521,00)	5,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,56)
	AA	26	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,50 (88,00-280,00)	11,0 (3,0-25,0)	0,40 (0,12-0,82)
	p		0,8	0,4	0,3	0,026	0,2
G460W ADD1	460GG	173	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	107,00 (93,00-440,00)	6,0(2,0-15,0)	0,50(0,20-1,50)
	460GW, 460WW	63	150,0 (130,0-160,0)	100,0(80,0-100,0)	122,00 (95,00-456,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,30-1,56)
	p		0,4	0,3	0,5	0,8	0,4
+46G/A ADRB2	+46AA	27	145,0 (120,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	120,00 (97,00-844,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,80 (0,20-3,50)
	+46GA, +46GG	209	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	109,00 (92,50-401,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,50)
	p		0,6	0,4	0,2	0,7	0,1
K198N ET-1	198KK, 198KN	227	150,0 (120,0-705,0)	100,0 (80,0-100,0)	114,00 (93,00-480,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,56)
	198NN	8	135,0 (120,0-145,0)	85,0 (75,0-97,5)	99,50 (95,00-155,00)	2,5 (1,0-8,0)	0,40 (0,30-0,60)
	p		0,1	0,1	0,5	0,3	0,7
+6986G/A CYP3A5	+6986GG	199	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	108,00 (93,00-401,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,50)
	+6986GA	35	150,0 (140,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	140,00 (94,40-591,00)	3,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,30-1,40)
	+6986AA	0	-	-	-	-	-
	p		0,7	0,3	0,3	1,0	0,9

Таблица 2

**Ассоциации полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с патогенетически значимыми количественными показателями у больных ХГН при обострении заболевания, Me (Q25-Q75)**

Полиморфизм			Количественные показатели				
Локусы	Генотипы	N	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	Уровень креатинина, мкмоль/л	Уровень гематурии, ед	Уровень протеинурии , г/сут
1	2	3	4	5	6	7	8
I/D ACE	II, ID	38	155,0 (130,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00 (84,00-181,00)	10,0 (6,0-3,0)	1,53 (0,60-3,25)
	DD	18	145,0 (110,0-160,0)	92,5 (70,0-100,0)	104,00 (75,40-140,00)	9,0(2,0-15,0)	1,44 (0,50-3,50)
	p		0,2	0,3	1,0	0,4	1,0
4a/4b eNOS	4a4a,4a4b	23	150,0 (140,0-160,0)	100,0 (90,0-100,0)	102,00 (80,00-120,00)	10,0(2,0-20,0)	2,80 (0,95-4,00)
	4b4b	34	150,0 (120,0-170,0)	97,5 (80,0-100,0)	101,50 (90,00-181,00)	12,0(6,0-50,0)	1,18 (0,50-2,10)
	p		0,8	0,3	0,5	0,3	<b>0,009</b>
S311C PON2	311SS	33	150,0(120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (97,20-269,00)	12,0(2,0-25,0)	2,00 (0,90-3,40)
	311SC, 311CC	23	145,0 (120,0-170,0)	95,0 (80,0-100,0)	100,00 (74,00-120,00)	10,0(6,0-50,0)	0,90 (0,45-3,15)
	p		0,5	0,4	0,044	0,6	0,047
-6A/G AGT	-6GG	17	150,0 (130,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,00 (75,00-119,00)	6,0(6,0-20,0)	1,10 (0,45-2,50)
	-6AG, -6AA	40	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (86,00-195,50)	12,0(3,5-25,0)	1,73 (0,76-3,43)
	p		0,7	0,7	0,2	0,8	0,2
-1166A/C AT1R1	-1166AA	29	150,0 (120,0-170,0)	95,0 (70,0-100,0)	102,30 (90,00-269,00)	15,0(2,0-50,0)	1,10 (0,50-3,25)
	-1166AC, -1166CC	27	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,00 (83,00-119,00)	10,0(6,0-25,0)	1,90 (0,89-3,45)
	p		0,5	0,3	0,3	0,6	0,4
G/A GNB3	GG	23	150,0 (120,0-170,0)	95,0 (80,0-100,0)	102,00 (74,00-181,00)	10,0 (2,0-30,0)	1,50 (0,50-3,40)
	GA,AA	34	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00 (83,60-164,00)	11,0 (6,0-25,0)	1,48 (0,60-3,40)
	p		0,9	0,8	0,5	0,8	0,8
G460W ADD1	460GG	40	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,50 (82,00-119,50)	10,0 (4,0-25,0)	1,45 (0,61-3,48)
	460GW, 460WW	17	150,0 (120,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	112,00 (98,00-264,00)	12,0 (6,0-25,0)	1,56 (0,60-3,00)
	p		0,8	0,9	0,2	0,7	1,0
+46G/A ADRB2	+46AA	10	142,0 (120,0-160,0)	97,5 (80,0-100,0)	113,50 (88,00-164,50)	5,5 (2,0-15,0)	3,48 (0,65-4,00)
	+46GA, +46GG	47	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00(83,00-181,00)	12,0 (6,0-25,0)	1,40 (0,56-3,00)
	p		0,3	0,5	0,5	0,2	0,1
K198N ET-1	198KK	40	150,0 (125,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,50 (82,00-149,50)	9,0 (5,5-22,5)	1,53 (0,69-3,40)
	198KN, 198NN	16	155,0 (120,0-160,0)	90,0 (75,0-100,0)	101,50 (92,00-259,50)	15,0 (7,0-125,0)	1,03 (0,50-2,70)
	p		0,5	0,4	0,6	0,2	0,4
+6986G/ A CYP3A5	+6986GG	47	150,0 (130,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (83,00-188,00)	10,0 (6,0-25,0)	1,56 (0,60-3,40)
	+6986GA	9	145,0 (120,0-150,0)	80,0 (70,0-100,0)	100,00 (96,00-140,00)	10,0 (2,0-12,0)	1,26 (0,50-3,00)
	+6986AA	0	-	-	-	-	-
p		0,1	0,4	0,9	0,5	0,4	

Резюмируя полученные результаты, следует отметить:

1) Генотипы 4a4a и 4a4b локуса eNOS являются маркерами повышенного уровня протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания.

2) Полиморфный генетический маркер 311SS PON2 ассоциирован как с повышенным уровнем креатинина у больных ХГН при обострении заболевания, так и с более высоким уровнем протеинурии.



3) Генотип AA  $\beta$ 3-субъединицы гуанин связывающего белка связан с более высоким уровнем гематурии у больных ХГН.

#### Литература

1. Маколкин, В.И. Внутренние болезни : учеб. для студентов мед. вузов / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко – М. : Медицина, 1999. – 562 с.
2. Юшина, И.А. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита / И.А. Юшина, Е.В. Калмыкова, Е.В. Некипелова, М.И. Чурносков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» – 2008. – №2. – С. 116-124.
3. Аляев, Ю.Г. Нефрология: руководство для врачей / Ю. Г. Аляев, Амосов А. В., Андросова С. О. и др.; под ред. И. Е. Тареевой – М. : Медицина, 2000. – 687 с.
4. Алексеев, В.Г. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / В. Г. Алексеев, М. И. Балаболкин, А. Г. Брюховецкий и др. – М. : Медицина, 1996. – Т. 2. – 512 с.
5. Buraczynska, M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease / M. Buraczynska, P. Ksiazek, A. Drop et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – № 21, №4. – P. 979-983.
6. Чурносков, М.И. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите / М.И. Чурносков, Е.В. Калмыкова, Е.В. Некипелова и др. // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 37-41.
7. Oktem, F. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome / F. Oktem, A. Sirin, I. Bilge et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 384–389.
8. Bantis, C. Influence of genetic polymorphisms of reninangiotensin system on IgA-nephropathy / C. Bantis, K. Ivens, W. Kreuzer et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, №2. – P. 258-267.
9. Jacobsen, P. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy / P. Jacobsen, L. Tarnow, B. Carstensen et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2843-2850.
10. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2006. – 305 с.

### STUDY POPULATION GENETIC-CHARACTERISTICS OF GENE VASOACTIVE HORMONE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

**O.N. LITOVKINA**  
**E.V. NEKIPELOVA**  
**K.I. PROSHCHAEV**  
**M.I. CHURNOSOV**

*Belgorod National Research University*

*e-mail: litovkina@bsu.edu.ru*

The paper presents results of a study of association of polymorphic markers of vasoactive hormones genes with quantitative traits pathogenetically significant chronic glomerulonephritis in the course and an exacerbation of the disease. Established significant interactions of genetic polymorphisms (S311C PON2, +6986 G/A CYP3A54, 4a/4b eNOS) with quantitative indicators of chronic glomerulonephritis: the level of hematuria, proteinuria, creatinine in patients with acute disease.

Key words: genes of vasoactive hormones, chronic glomerulonephritis, chronic glomerulonephritis quantitative traits.