

# Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний

Бушуева О.Ю.<sup>1</sup>, Барышева Е.М.<sup>1</sup>, Марков А.В.<sup>2</sup>, Королёва Ю.А.<sup>2</sup>, Чуркин Е.О.<sup>2</sup>, Назаренко М.С.<sup>2</sup>, Полоников А.В.<sup>1</sup>, Иванов В.П.<sup>1</sup>

1 — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3

2 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

В исследование были включены 1814 пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, мозговым инсультом и сочетанием этих заболеваний и 885 здоровых индивидов из Центральной России. Проведен молекулярно-генетический анализ 18 полиморфных вариантов генов редокс-гомеостаза (Р-Г) и анализ метилирования 4 генов Р-Г. Обсуждаются молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы вовлеченности генов Р-Г в формирование распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и их коморбидных форм.

**Ключевые слова:** коморбидность, окислительный стресс, генетический полиморфизм, метилирование ДНК

**Для цитирования:** Бушуева О.Ю., Барышева Е.М., Марков А.В., Королёва Ю.А., Чуркин Е.О., Назаренко М.С., Полоников А.В., Иванов В.П. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 66-68.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

**Автор для корреспонденции:** Бушуева Ольга Юрьевна, e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases

Bushueva O.Yu.<sup>1</sup>, Barysheva E.M.<sup>1</sup>, Markov A.V.<sup>2</sup>, Koroleva Yu.A.<sup>2</sup>, Churkin E.O.<sup>2</sup>, Nazarenko M.S.<sup>2</sup>, Polonikov A.V.<sup>1</sup>, Ivanov V.P.<sup>1</sup>

1 — Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation  
K. Marx Street, Kursk, 3305041, Russia

2 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
Nab. r. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russia

A total of 1814 patients with arterial hypertension, coronary heart disease, cerebral stroke and a combination of these diseases and 885 healthy individuals from Central Russia were recruited for the study. Molecular genetic analysis of 18 polymorphisms of redox homeostasis (R-H) genes and analysis of methylation of 4 R-H genes were carried out. Molecular-genetic and epigenetic mechanisms of the involvement of R-H genes in the development of common cardiovascular diseases and their comorbid forms are discussed.

**Keywords:** comorbidity, oxidative stress, genetic polymorphism, DNA methylation

**For citation:** Bushueva O.Yu., Barysheva E.M., Markov A.V., Koroleva Yu.A., Churkin E.O., Nazarenko M.S., Polonikov A.V., Ivanov V.P. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 66-68. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.05.66-68

**Corresponding author:** Bushueva Olga Yuryevna, e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

**Funding.** The study was carried out with financial support of Kursk State Medical University.

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

**Accepted:** 20.05.2020

Окислительный стресс, вызванный увеличением производства активных форм кислорода (АФК) и/или снижением антиоксидантного резерва, играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) посредством множества патогенетических механизмов.

Целью нашего исследования стал молекулярно-генетический и эпигенетический анализ вовлеченности

генов-регуляторов редокс-гомеостаза в формировании распространенных ССЗ и их коморбидных форм.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных жителей Центральной России, общей численностью 2699 человек. В качестве объекта исследования были выбраны пациенты с артериальной гипертензией (АГ, средний возраст  $55,8 \pm 8,9$  лет), ишемической болезнью сердца (ИБС, средний возраст  $62,7 \pm 7,8$ ) и мозговым инсультом (МИ, средний возраст  $61,7 \pm 7,9$ ) [1–3]. Для последующего анализа все пациенты были подразделены на 5 подгрупп в зависимости от наличия/отсутствия у них сопутствующих ССЗ: больные АГ, больные ИБС, больные с сочетанием АГ и ИБС (АГ+ИБС), больные с сочетанием АГ и мозгового инсульта (АГ+МИ), больные с сочетанием АГ, ИБС и МИ (АГ+ИБС+МИ). Контрольную группу составили 885 относительно здоровых индивидов без ССЗ в анамнезе. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом КГМУ.

Генотипирование 18 полиморфных вариантов генов редокс-гомеостаза (rs1049255 *CYBA*, rs2333227 *MPO*, rs2070424 *SOD1*, rs4880 *SOD2*, rs769214 *CAT*, rs713041 *GPX4*, rs1128446 *TXNRD1*, rs17522918 *PRDX1*, rs41303970 *GCLM*, rs17883901 *GCLC*, rs854560 и rs662 *PON1*, rs7493 *PON2*, +/- *GSTM1*, +/- *GSTT1*, rs1695 *GSTP1*, rs2266782 *FMO3*, rs1800566 *NQO1*) и 9 известных генов-кандидатов ССЗ (rs2070744 и rs1799983 *NOS3*, I/D *ACE*, rs699 *AGT*, rs5186 *AGTR1*, rs708272 *CETP*, rs320 *LPL*, rs1801133 *MTHFR*, rs1800790 *FGF*) [4,5] проведено методом ПЦР. Для оценки статуса метилирования ДНК были отобраны промоторные регионы генов *TXNRD1* (3 сайта), *GSTP1* (2 сайта), *GCLM* (4 сайта), а также 4–6 экзоны гена *MPO* (3 сайта). Статус метилирования ДНК был оценен в лейкоцитах крови здоровых индивидов и пациентов с различными ССЗ и их сочетаниями ( $n=212$ ). Уровень метилирования ДНК оценивали методом пиротеквенирования на приборе PyroMark Q24 (Qiagen). Для анализа ассоциаций генотипов с ССЗ пользовались лог-аддитивную регрессионную модель с поправками на пол, возраст и курение, рассчитанную в программе SNPStats. Значение  $p < 0,05$  принималось как статистически значимое. Для сравнения уровня метилирования CpG-сайтов использовали U-критерий Манна-Уитни в программе SPSS Statistics v23.

### Результаты

С развитием изолированной ИБС (и ИБС) в наибольшей степени ассоциировался rs1049255

( $OR=0,68$ ;  $95\%CI=0,49-0,95$ ); с развитием АГ+ИБС – rs2333227 ( $OR=0,47$ ;  $95\%CI=0,23-0,98$ ), rs7493 ( $OR=2,04$ ;  $95\%CI=1,07-3,90$ ), rs1799983 ( $OR=1,27$ ;  $95\%CI=1,02-1,60$ ); с развитием АГ+МИ – rs1128446 ( $OR=1,93$ ;  $95\%CI=1,51-2,47$ ); rs662 ( $OR=1,28$ ;  $95\%CI=1,01-1,62$ ); rs7493 ( $OR=1,80$ ;  $95\%CI=1,46-2,22$ ); rs2266782 ( $OR=1,24$ ;  $95\%CI=1,02-1,50$ ); с развитием АГ+ИБС+МИ – rs662 ( $OR=1,52$ ;  $95\%CI=1,05-2,20$ ); rs7493 ( $OR=1,67$ ;  $95\%CI=1,18-2,36$ ); rs1128446 ( $OR=1,56$ ;  $95\%CI=1,05-2,29$ ); rs1799983 ( $OR=2,15$ ;  $95\%CI=1,08-4,26$ ); rs1800790 ( $OR=2,11$ ;  $95\%CI=1,03-4,32$ ); rs708272 ( $OR=1,40$ ;  $95\%CI=1,02-1,94$ ).

У больных изолированной АГ по сравнению с контролем отмечалось уменьшение среднего уровня метилирования ДНК по всем исследованным генам, кроме *GSTP1*: *TXNRD1* (разница 2%;  $p=0,0001$ ), *GCLM* (разница 5%;  $p=0,0002$ ); *MPO* (разница 7%;  $p=8,6 \times 10^{-5}$ ). При анализе и ИБС у больных по сравнению с контролем отмечалось незначительное уменьшение уровня метилирования ДНК только по генам *GCLM* (разница 3%;  $p=0,046$ ) и *MPO* (разница 3%;  $p=0,03$ ). Анализ фенотипа АГ+ИБС выявил уменьшение уровня метилирования ДНК у пациентов относительно контроля по всем исследованным генам, однако, наиболее выраженные различия отмечались для *GCLM* (разница 4%;  $p=3,6 \times 10^{-8}$ ) и *MPO* (разница 9%;  $p=3,8 \times 10^{-7}$ ). Анализ МИ на фоне АГ выявил уменьшение уровня метилирования ДНК по всем генам, кроме *TXNRD1*; у пациентов по сравнению с контролем наиболее значимые различия отмечены для *GSTP1* (разница 2%;  $p=9,4 \times 10^{-6}$ ) и *MPO* (разница 11%;  $p=5,3 \times 10^{-11}$ ). Сходная направленность и сила различий отмечены при анализе коморбидной кардио- и цереброваскулярной патологии (АГ+ИБС+МИ): обнаружены различия по всем генам, кроме *TXNRD1*, наиболее выраженные для *GSTP1* (разница 1%;  $p=5,5 \times 10^{-6}$ ) и *MPO* (разница 13%;  $p=2,0 \times 10^{-10}$ ).

Таким образом, гены редокс-гомеостаза вносят вклад не только в развитие ССЗ, но и в формирование их различных клинико-патогенетических форм; влияние генов «окислительного стресса» при этом определяется вариациями в их структуре, и эпигенетическими модификациями.

### Литература

1. Стецкая Т.А., Полоников А.В., Солдатов В.О., Бирюков А.Е., Ласков В.Б., Иванов В.П., Бушуева О.Ю. Полиморфизм +1675G>A гена *AGTR2* ассоциирован с развитием ишемического инсульта. *Медицинская генетика*. 2017;16(3):33–36.
2. Bushueva O., Solodilova M., Ivanov V., Polonikov A. Gender-specific protective effect of the -463G>A polymorphism of myeloperoxidase

- gene against the risk of essential hypertension in Russians. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):902–906. doi:10.1016/j.jash.2015.08.006.
3. Bushueva O.Y., Bulgakova I.V., Ivanov V.P., Polonikov A.V. Association of Flavin Monooxygenase Gene E158K Polymorphism with Chronic Heart Disease Risk. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(6):776–778. doi:10.1007/s10517-015-3073-8.
  4. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018. 2018;4(2): 40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
  5. Нескубина О. М., Амелина С. С., Шкурят Т. П., и др. Поиск сайтов связывания микро РНК в цис-регуляторных последовательностях и в SNP в генах липидного, углеводного обмена, окислительного и противовоспалительного гомеостаза. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(3):24–33. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-4
  2. Bushueva O, Solodilova M, Ivanov V, Polonikov A. Gender-specific protective effect of the -463G>A polymorphism of myeloperoxidase gene against the risk of essential hypertension in Russians. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):902–906. doi:10.1016/j.jash.2015.08.006.
  3. Bushueva O.Y., Bulgakova I.V., Ivanov V.P., Polonikov A.V. Association of Flavin Monooxygenase Gene E158K Polymorphism with Chronic Heart Disease Risk. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(6):776–778. doi:10.1007/s10517-015-3073-8.
  4. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza associacij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh. [Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyy rezul'tat. Medicina i farmaciya [Research Result. Medicine and Pharmacy]* 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5. (In Russ.).
  5. Neskubina O. M., Amelina S. S., Shkurat T. P., et al. Poisk sajtov svyazyvaniya mikro RNK v cis-regulyatornykh posledovatel'nostyakh i v SNP v genah lipidnogo, uglevodnogo obmena, okislitel'nogo i protivovospalitel'nogo gomeostaza [Search for binding sites for micro RNA in cis-regulatory sequences and in SNP in the lipid, carbohydrate metabolism, oxidative and antiinflammatory homeostasis genes]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovaniy [Research Results in Biomedicine]* 2019;5(3):24–33. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-4. (In Russ.).
  1. Stetskaya T.A., Polonikov A.V., Soldatov V.O., Biryukov A.E., Laskov V.B., Ivanov V.P., Bushueva O.Y. Polimorfizm +1675G>A gena AG-TR2 associirovan s razvitiem ishemicheskogo insul'ta. [Polymorphism +1675G>A in gene encoding *AGTR2* is associated with the development of ischemic stroke]. *Medicinskaya genetika [Medical Genetics]* 2017;16(3):33–36. (In Russ.).

## References