

Локусы, ассоциированные с артериальной гипертензией, как генетические маркеры облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей

Жабин С.Н., Лазаренко В.А., Азарова Ю.Э., Солодилова М.А., Полоников А.В.

Курский государственный медицинский университет
305041, г. Курск, К. Маркса, 3

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи с риском развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (ОАСНК) пяти полиморфных вариантов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями как локусы подверженности артериальной гипертензии. Установлено, что локус rs7129220 в гене *AMPD3* ассоциирован с повышенным риском развития ОАСНК (OR = 7,584 (95%CI 1,89-30,33, $p_{perm}=0,0001$) независимо от пола. Полиморфизм rs4373814 гена *CACNB2* показал статистически значимую отрицательную корреляцию с показателем ABI ($\beta=-0,053$, $p_{perm}=0,03$), тогда как SNP rs932764 (*PLCE1*) ассоциировался с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ($\beta=0,211$, $p_{perm}=0,03$) и триглицеридов ($\beta=0,048$, $p_{perm}=0,04$) в плазме крови больных ОАСНК. Полученные результаты могут свидетельствовать о плейотропных эффектах генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, на другие фенотипы, имеющие отношение к атеросклерозу.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность, полногеномные ассоциативные исследования, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП).

Для цитирования: Жабин С.Н., Лазаренко В.А., Азарова Ю.Э., Солодилова М.А., Полоников А.В. Локусы, ассоциированные с артериальной гипертензией, как генетические маркеры облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Медицинская генетика* 2025; 24(4): 65-67.

Автор для корреспонденции: Жабин С.Н.; e-mail: 79038771993@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.04.2025

Принята: 10.05.2025

Loci associated with arterial hypertension as genetic markers of peripheral artery disease

Zhabin S.N., Lazarenko V.A., Azarova Iu.E., Solodilova M.A., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University,
3, K. Marx st, Russia, Kursk, 305041, Russian Federation

The aim of this study was to investigate the relationship between five polymorphisms identified by genome-wide association studies as susceptibility loci for arterial hypertension and the risk of developing peripheral artery disease (PAD). The rs7129220 locus in the *AMPD3* gene was found to be associated with an increased risk of PAD (OR = 7.584; 95% CI: 1.89-30.33; $P_{perm}=0.0001$), regardless of gender. The polymorphism rs4373814 in the *CACNB2* gene exhibited a statistically significant negative correlation with the ankle-brachial index ($\beta=-0.053$; $P_{perm}=0.03$). Additionally, SNP rs932764 in the *PLCE1* gene was associated with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol ($\beta=0.211$; $P_{perm}=0.03$) and triglycerides ($\beta=0.048$; $P_{perm}=0.04$) in the plasma of patients with PAD. These findings suggest potential pleiotropic effects of genes involved in blood pressure regulation on other phenotypes related to atherosclerosis.

Keywords: Peripheral artery disease, arterial hypertension, hereditary predisposition, genome-wide association studies (GWAS), single nucleotide polymorphism (SNP).

For citation: Zhabin S.N., Lazarenko V.A., Azarova Iu.E., Solodilova M.A., Polonikov A.V. Loci associated with arterial hypertension as genetic markers of peripheral artery disease. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(4): 65-67. (In Russ.)

Corresponding author: Zhabin S.N.; e-mail: 79038771993@yandex.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

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

Received: 15.04.2025

Accepted: 10.05.2025

Введение

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) является одной из наиболее распространенных форм патологии артерий нижних конечностей. Он характеризуется прогрессирующей окклюзией артерий и развитием синдрома хронической ишемии [1]. ОАСНК часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), и оба эти заболевания имеют мультифакториальную полигенную природу [2]. Указанные синтропные фенотипы могут иметь общие гены, детерминирующие функционирование и регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи с риском развития ОАСНК пяти полиморфных вариантов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями как локусы подверженности АГ.

Методы

В качестве объекта исследования была использована выборка неродственных индивидов славянского происхождения, состоящая из 1278 человек, среди которых 630 составили пациенты с ОАСНК, а 648 человек представляли контрольную группу относительно здоровых добровольцев. Для выполнения исследования из каталога GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) было отобрано 5 полиморфных локусов: rs7129220 (*AMPD3*), rs11191548 (*CNNM2*), rs932764 (*PLCE1*), rs4373814 (*CACNB2*) и rs17249754 (*ATP2B1*). Генотипирование полиморфизмов проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). Для анализа взаимосвязей между генетическими маркерами и фенотипами ОАСНК рассчитывали отношения шансов (OR) с 95-процентным доверительным интервалом (95% CI). Уровень значимости ассоциаций (P_{perm}) определялся адаптивным пермутационным тестом с использованием программы PLINK, 1.9.

Результаты и их обсуждение

Частоты генотипов исследованных локусов находились в равновесии Харди-Вайнберга в обеих группах пациентов ($p > 0,05$). Установлено, что из 5 исследованных полиморфных вариантов локус rs7129220 в гене *AMPD3* был ассоциирован с повышенным риском развития ОАСНК 7,584 (95% CI 1,89–30,33, $p_{perm} = 0,0001$) в рамках рецессивной генетической модели, причем

ассоциация была статистически значимой как у мужчин ($p_{perm} = 0,005$), так и у женщин ($p_{perm} = 0,0002$) при пол-стратифицированном анализе. Полиморфизм rs4373814 гена *CACNB2* показал статистически значимую негативную корреляцию с показателем ABI (Ankle Brachial Index – лодыжечно-плечевой индекс) у больных с ОАСНК ($\beta = -0,053$, $p_{perm} = 0,03$). Также было установлено, что полиморфизм rs932764 (*PLCE1*) ассоциировался с повышенным уровнем холестерина атерогенной фракции липопротеидов низкой плотности ($\beta = 0,211$, $p_{perm} = 0,03$) и триглицеридов ($\beta = 0,048$, $p_{perm} = 0,04$) в плазме крови больных ОАСНК.

Проведено функциональное аннотирование локусов, показавших ассоциации с указанными выше фенотипами. Так, согласно данным ресурса eQTLGen phase I (<https://eqtlgen.org/cis-eqtls.html>), вариантный аллель rs7129220-A, ассоциированный с повышенным риском ОАСНК, позитивно коррелирует с экспрессией рядом расположенного гена *ADM* (Z -балл=20,1, $p = 2,0 \times 10^{-89}$), а также негативно – с уровнем мРНК генов *SBF2* (Z -балл=-8,27, $p = 1,4 \times 10^{-16}$) и *SWAP70* (Z -балл=-6,0, $p = 1,5 \times 10^{-9}$) в плазме крови. Кроме того, согласно данным портала Genotype-Tissue Expression / GTEx Portal (<https://www.gtexportal.org/>) вариантный аллель rs7129220-A ассоциирован со снижением экспрессии гена *SBF2* ($\beta = -0,36$, $p = 2,7 \times 10^{-15}$). В отношении локусов rs4373814 и rs932764 не было установлено статистически значимых eQTL в плазме крови или артериях с использованием ресурсов eQTLGen phase I и GTEx Portal. Ген *ADM* кодирует адреномедуллин – пептидный гормон, который действует как мощный гипотензивный и вазодилатирующий агент и регулятор водно-солевого обмена [3,4]. Ген *SBF2* кодирует миотубулярин-связанный белок 13, который способствует обмену ГДФ на ГТФ, преобразуя неактивные ГДФ-связанные Rab-белки (функционируют как молекулярные переключатели, управляющие различными сигнальными и транспортными путями) в их активную ГТФ-связанную форму [5,6].

Заключение

В результате настоящего исследования впервые было установлено, что полиморфизм rs7129220 увеличивает риск развития ОАСНК. Также обнаружены взаимосвязи других АГ-ассоциированных локусов с сердечно-сосудистыми фенотипами у больных с ОАСНК. Полученные результаты могут свидетельствовать о плейотропных эффектах генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, на другие

фенотипы, имеющие отношение к атеросклерозу — нарушения липидного обмена, вазодилатирующие функции эндотелия и внутриклеточный сигналинг. Нарушения данных биологических процессов и функций могут иметь патогенетическое значение как для АГ, так и для ОАЧК.

Литература

1. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Чобанян А. А. и др. Маркеры течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(2):17-23. doi: 10.33529/ANGIO2021203.
2. Abraham A.T., Mojaddedi S., Loseke I.H., Bray C. Hypertension in Patients With Peripheral Artery Disease: An Updated Literature Review. *Cureus*. 2024;16(6):e62246.
3. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192(2):553-60.
4. McLatchie L.M., Fraser N.J., Main M.J., et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998;393(6683):333-9.
5. Yoshimura S., Gerondopoulos A., Linford A., Rigden D.J., Barr F.A. Family-wide characterization of the DENN domain Rab GDP-GTP exchange factors. *J Cell Biol*. 2010;191(2):367-81.
6. Jean S., Cox S., Nassari S., Kiger A.A. Starvation-induced MTMR13 and RAB21 activity regulates VAMP8 to promote autophagosome-lysosome fusion. *EMBO Rep*. 2015;16(3):297-311.

References

1. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Chobanian A.A., et al. Markery techeniya obliteriruyushchego ateroskleroza arteriy nizhnikh konechnostey [Markers of the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2021;27(2):17-23. (In Russ.) doi: 10.33529/ANGIO2021203.
2. Abraham A.T., Mojaddedi S., Loseke I.H., Bray C. Hypertension in Patients With Peripheral Artery Disease: An Updated Literature Review. *Cureus*. 2024;16(6):e62246.
3. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192(2):553-60.
4. McLatchie L.M., Fraser N.J., Main M.J., et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature*. 1998;393(6683):333-9.
5. Yoshimura S., Gerondopoulos A., Linford A., Rigden D.J., Barr F.A. Family-wide characterization of the DENN domain Rab GDP-GTP exchange factors. *J Cell Biol*. 2010;191(2):367-81.
6. Jean S., Cox S., Nassari S., Kiger A.A. Starvation-induced MTMR13 and RAB21 activity regulates VAMP8 to promote autophagosome-lysosome fusion. *EMBO Rep*. 2015;16(3):297-311.