

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра генетики

ЛАШУК
Надежда Николаевна

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ
НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат биологических наук,
вед.н.с. Н.Н. Чакова

Минск, 2014

РЕФЕРАТ

Дипломная работа 50 с., 3 рис., 9 табл., 27 источников.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.

Объект исследования: образцы ДНК от 248 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и 276 индивидуумов контрольной группы без данной патологии.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, генетический полиморфизм, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системы.

Цель: изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на развитие фенотипических проявлений ГКМП и выявление молекулярно-генетических маркеров и критериев индивидуального прогнозирования течения заболевания.

Актуальность: ГКМП – недостаточно изученное заболевание, являющееся объектом активно развивающейся области современной кардиологии. Вследствие фенотипического разнообразия проявлений ГКМП большой интерес вызывает изучение влияния полиморфизма генов-модификаторов, в том числе кодирующих белки РААС, на морфо-функциональные признаки миокарда.

Методы исследования: Выделение тотальной ДНК из цельной крови выполняли с использованием фенольно-хлороформного метода. $-344C>T$ полиморфизм гена *CYP11B2* и $-1903A>G$ полиморфизм *СМА1* выявляли методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ). Изучение *I/D*-полиморфизма (ген *ACE*), представляющий собой делецию/вставку, осуществляли с использованием метода ПЦР.

Анализ распределения пациентов с ГКМП по полу и возрасту показал, что с одной стороны, среди пациентов с ГКМП мужчин было достоверно в 1,9 раз больше, чем женщин ($p=0,0002$), с другой стороны, наблюдалась более поздняя манифестация заболевания у женщин. В связи с этим изучено влияние полиморфизма генов *ACE*, *СМА1* и *CYP11B2* на развитие фенотипических проявлений ГКМП с учетом пола и возраста. Показано, что значимость того или иного генотипа в развитии фенотипических проявлений ГКМП зависит от пола пациента: у мужчин значимым является генотип *DD* гена *ACE* ($p=0,02$), а у женщин – генотип *CC* гена *CYP11B2* ($p=0,096$). Установлено, что у пациентов с ГКМП, имеющих гетерозиготные генотипы гена *ACE* (генотип *ID*) или гена *СМА1* (генотип *GA*) являются благоприятными в отношении развития гипертрофии миокарда, а генотипа *TT* гена *CYP11B2* – неблагоприятным в отношении гипертрофии миокарда.

ABSTRACT

Diploma thesis 50 p. 3 fig., 9 tables , 27 references.

THE EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES' POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY PHENOTYPES.

Object of study: DNA samples from 248 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and 276 individuals lacking this pathology as a control group.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, renin-angiotensin-aldosterone system, genes' genetic polymorphism.

Objective: to study the effect of polymorphism of genes encoding proteins of the renin-angiotensin-aldosterone system on the development of HCM phenotype and identification of molecular genetic markers and criteria for individual prognosis of the disease.

Relevance of study: HCM is a poorly understood disease that is the object of the rapidly emerging field of modern cardiology. Due to the phenotypic diversity of HCM's manifestations the studies on the influence of modifier genes' polymorphism, including genes encoding proteins RAAS, on morpho-functional features of the myocardium are of a great importance and interest.

Methods: Isolation of total DNA from blood was carried out using the phenol-chloroform assay. $-344C>T$ polymorphism of *CYP11B2* gene and $-1903A>G$ polymorphism of *CMA1* gene were detected by polymerase chain reaction followed by the restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP analysis). Studies on *I/D*- polymorphism of *ACE* gene, which is a deletion/insertion, were carried out using the PCR.

Distribution analysis of patients with hypertrophic cardiomyopathy by age and sex has shown that, on the one hand, there were significantly more men than women among patients with HCM (1,9 times, $p=0,0002$), and on the other hand, the manifestation of the disease was observed later among women. Taking into account these facts the effect of *ACE*, *CMA1* and *CYP11B2* genes' polymorphism on the development of phenotypic manifestations of HCM in connection to gender and age was studied. It was shown that the significance of a particular genotype in the development of HCM phenotype depends on the sex of the patient: *DD* genotype of *ACE* gene is significant for men ($p=0,02$) and *CC* genotype of *CYP11B2* gene is significant for women ($p=0,096$). It was also found that among patients with hypertrophic cardiomyopathy the heterozygous genotypes of *ACE* (*ID* genotype) or *CMA1* (*GA* genotype) are favorable for the development of the disease, and on the contrary, the *TT* genotype of *CYP11B2* doesn't favor the disease's development.

РЕФЕРАТЫ

Дыпломная работа 50 с., 3 мал., 9 табл., 27 крыніц.

ВЫВУЧЭННЕ УПЛЫВУ ПАЛІМАРФІЗМА ГЕНАУ РЭНІН-АНГІОТЭНЗІН-АЛЬДАСТЭРОНОВАЙ СІСТЭМЫ НА ФЕНАТЫПІЧНЫЯ ПРАЯВЫ ГІПЕРТРАФІЧНАЙ КАРДЫЯМІЯПАТЫ.

Аб'ект даследавання: ўзоры ДНК ад 248 пацыентаў з гіпертрафічнай кардыяміяпатыі (ГКМП) і 276 індывідаў кантрольнай групы без дадзенай паталогіі.

Ключавыя словы: Гіпертрафічная кардыяміяпатыя, генетычны палімарфізм, гены рэнін-ангіотэнзін-альдастэроновай сістэмы (РААС).

Мэта: вывучэнне ўплыву палімарфізму генаў, якія кадуюць бялкі РААС, на развіццё фенатыпічненых праяў ГКМП і выяўленне малекулярна-генетычных маркераў і крытэрыяў індывідуальнага прагназавання цяжэння захворвання

Актуальнасць: ГКМП - недастаткова вывучанае захворванне, якое з'яўляецца аб'ектам актыўна развіваецца вобласці сучаснай кардыялогіі. З прычыны фенатыпічнай разнастайнасці праяў ГКМП вялікую цікавасць выклікае вывучэнне ўплыву палімарфізму генаў-мадыфікатараў, у тым ліку якія кадуюць бялкі PFFC, на марф-функцыянальныя прыкметы міякарда.

Метады даследавання: Вылучэнне татальнай ДНК з суцэльнай крыві выконвалі з выкарыстаннем фенольных-хлороформнаго метаду. -344C> T палімарфізм гена *CYP11B2* і -1903A> G палімарфізм *CMA1* выяўлялі метадам палімеразнай ланцуговай рэакцыі з наступным вывучэннем палімарфізму даўжыні рестрикцыйных фрагментаў (ПЛР-ПДРФ аналіз). Вывучэнне I / D-палімарфізму (ген *ACE*), які ўяўляе сабой дылецую / ўстаўку, ажыццяўлялі з выкарыстаннем метаду ПЦР.

Аналіз размеркавання пацыентаў з ГКМП па полу і ўзросце паказаў, што з аднаго боку, сярод пацыентаў з ГКМП мужчын было пэўна ў 1,9 разоў больш, чым жанчын ($p=0,0002$), з другога боку, назіралася больш позняя маніфестацыя захворвання ў жанчын. У сувязі з гэтым вывучана ўплыў палімарфізму генаў *ACE*, *CMA1* і *CYP11B2* на развіццё фенатыпіччых праяў ГКМП з улікам полу і ўзросту. Паказана, што значнасць таго ці іншага генатыпу ў развіцці фенатыпічных праяў ГКМП залежыць ад полу пацыента: у мужчын значным з'яўляецца генатып *DD* гена *ACE* ($p=0,02$), а ў жанчын - генатып *CC* гена *CYP11B2* ($p=0,096$). Устаноўлена, што ў пацыентаў з ГКМП, якія маюць гетерозіготныя генатыпы гена *ACE* (генатып *ID*) або гена *CMA1* (генатып *GA*) з'яўляюцца спрыяльнымі ў адносінах да развіцця гіпертрафіі міякарда, а генатыпу *TT* гена *CYP11B2* - неспрыяльным ў адносінах гіпертрафіі міякарда.