

## АССОЦИАЦИЯ RS1378942 ГЕНА CSK С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНЫХ УСЛОВИЯХ

Корнеева Е.В.<sup>1</sup>, Воевода М.И.<sup>2</sup>, Семаев С.Е.<sup>2</sup>, Максимов В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Целью работы явилось изучение ассоциации rs1378942 гена CSK с артериальной гипертензией среди молодых жителей с метаболическим синдромом, длительно проживающих в северных условиях. В результате ретроспективного исследования сформированы группы пациентов в возрасте 18-44 с метаболическим синдромом (n=882). Артериальная гипертензия, как компонент метаболического синдрома, была выявлена у 15,0% пациентов. В проведенном нами исследовании установлено, что гетерозиготный генотип TG rs1378942 гена CSK преобладает в группе некоренных жителей с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией (49,4%) по сравнению с коренными жителями (42,0%). В частоте носительства генотипа TG полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе некоренных здоровых жителей и пациентов с метаболическим синдромом достоверных различий не выявлено (ОШ =0.946, 95% ДИ 0.604-1.482, p=0.229). В группе коренных жителей с метаболическим синдромом частота носительства генотипа TG выше и риск развития артериальной гипертензии выше по сравнению со здоровыми коренными малочисленными жителями Севера (47,2% и 33,3% соответственно) (ОШ =1.790, 95% ДИ 0.767-4.177, p=0.218). Генетическим маркером развития артериальной гипертензии является rs1378942 гена CSK, что было установлено у пациентов с метаболическим синдромом. Определено преобладание гетерозиготного генотипа TG rs1378942 гена CSK в группе некоренных жителей с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией (49,4%) по сравнению с коренными жителями с данной патологией (42,0%).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, ген CSK.

## ASSOCIATION RS1378942 CSK GENE WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG RESIDENTS WITH METABOLIC SYNDROME LIVING IN NORTHERN CONDITIONS

Korneeva E.V.<sup>1</sup>, Voevoda M.I.<sup>2</sup>, Semaev S.E.<sup>2</sup>, Maksimov V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>BU KhMAO-Ugra "Surgut State University", Surgut, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru;

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Novosibirsk, e-mail: niitpm.office@gmail.com

The goal is to study the association of rs1378942 of the CSK gene with arterial hypertension among young people with metabolic syndrome long-term living in northern conditions. As a result of a retrospective study, groups of patients aged 18-44 years old with metabolic syndrome (n = 882) were formed. Arterial hypertension, as a component of metabolic syndrome, was detected in 15.0% of patients. In our study, it was found that the heterozygous TG genotype rs1378942 of the CSK gene predominates in the group of non-indigenous people with metabolic syndrome and arterial hypertension (49.4%) compared to indigenous people (42.0%). In the TG genotype carrier frequency of the rs1378942 polymorphism of the CSK gene, no significant differences were found in the group of non-indigenous healthy residents and metabolic syndrome patients (OR = 0.946, 95% CI 0.604-1.482, p = 0.229). In the group of indigenous people with metabolic syndrome, the carrier rate of the TG genotype is higher and the risk of developing arterial hypertension is higher compared with healthy indigenous peoples of the north (47.2% and 33.3%, respectively) (OR = 1.790, 95% CI 0.767-4.177, p = 0.218). The genetic marker for the development of hypertension is the rs1378942 gene CSK, which was found in patients with metabolic syndrome. The prevalence of the heterozygous genotype TG rs1378942 of the CSK gene in the group of non-natives with metabolic syndrome and arterial hypertension (49.4%) compared with indigenous people (42.0%) was determined.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, CSK gene.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время широко распространена не только среди лиц среднего и пожилого возраста, но и среди молодого населения, и является одним из основных факторов кардиоваскулярного риска. Избыточный вес и ожирение, высокое артериальное давление (АД), а также отягощенный семейный анамнез по этим факторам являются важными предикторами развития метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно исследованиям, распространенность АГ у молодых лиц от 20 до 29 лет составляет 14,2% [1]. Так, по результатам обследования 250 молодых людей с отягощенным по АГ семейным анамнезом, только у 24% АД было нормальным, у 13,6% пациентов зарегистрировано высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), эссенциальная АГ выявлена у 58,4%, симптоматическая АГ – у 4% обследованных [2].

На территории Ханты-Мансийского автономного округа - Югры (ХМАО - Югра) общая смертность от болезней системы кровообращения на 2017 г. составила 33,8%, при этом среди мужчин – 35,9% и женщин – 25,6% [3]. За период с 2012 по 2017 год по округу число пациентов трудоспособного возраста с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, возросло на 33,5%, среди подростков с 14 до 17 лет заболеваемость АГ составила 18,8 на 1000 населения [3]. Климатоэкологические факторы, изменения структуры питания на Севере отразились также и на показателях распространенности ранее не характерных для коренных жителей хронических неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, сахарный диабет (СД) и другие. За период с 2012 по 2017 г. число ханты и манси с сердечно-сосудистыми заболеваниями выросло в 2,1 раза, из них с АГ - в 2,14 раза, с цереброваскулярной болезнью – на 2,6%, с ИБС – на 29,2% [4].

Роль наследственной предрасположенности к АГ в настоящее время не вызывает сомнений. Многие работы посвящены поиску и изучению генетических факторов риска развития АГ [5; 6]. Одним из возможных маркеров риска развития АГ является ген *CSK* (MIM 124095 - cytoplasmic tyrosine kinase), который расположен на длинном плече 15-й хромосомы в локусе 15q24.1. Было изучено влияние полиморфизма rs1378942 гена *CSK* на развитие многих патологических процессов [7; 8], в том числе и развитие АГ [9]. Ген *CSK* кодирует различные семейства тирозинкиназ, играющих важную роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки нормальных клеток [10; 11]. Нарушение экспрессии гена *CSK* влечет за собой увеличение активности *sck*-тирозинкиназы. Основная функция представителей данного семейства белков заключается в фосфорилировании С-концевого участка киназ Src-семейства, что лежит в основе негативной регуляции их активности в молекулах клеток-мишеней, которые представлены клетками сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и центральной нервной системы [12]. В немногочисленных

работах авторы изучали роль rs1378942 гена *CSK* в развитии ожирения и АГ. У 3503 китайских детей в возрасте 6-18 лет были выделены 6 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) (*ATP2B1* rs17249754, *CSK* rs1378942, *MTHFR* rs1801133, *CYP17A1* rs1004467, *STK39* rs3754777, *FGF5* rs16998073). 758 детей имели ожирение. Среди шести ОНП три были связаны с риском ожирения, одним из них являлся ген *CSK* rs1378942 (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,01-1,43,  $p=0,042$ ). Эти данные свидетельствуют о вероятном влиянии генетических факторов и факторов окружающей среды на риск ожирения и МС [13]. Не исключена роль гена *CSK* в нарушении метаболизма глюкозы в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Тем не менее физиологическая роль rs1378942 гена *CSK* в метаболизме глюкозы в настоящее время остается неясной [14].

Цель исследования: изучить ассоциацию rs1378942 гена *CSK* с артериальной гипертензией среди молодых жителей с метаболическим синдромом, длительно проживающих в северных условиях.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базах: «Федоровская городская больница», филиал больницы в д. Русскинская, «Сургутская городская клиническая поликлиника №1». За период 2015-2018 гг. было обследовано 882 человека в возрасте 18-44 лет (средний возраст  $36,62 \pm 5,12$  года), из них 732 пациента с проявлением МС и 150 здоровых молодых людей. Некоренные жители представлены городским и сельским населением. Коренное малочисленное население севера (КМНС) - ханты и манси. Контрольная группа ( $n=150$ ) включала здоровых людей с нормальной массой тела и без метаболических нарушений, из них 42% мужчин и 58% женщин. Проведено: анкетирование, антропометрическое обследование, включающее измерение роста, массы тела, индекс массы тела ( $ИМТ=кг/м^2$ ), окружность талии (ОТ), измерение АД. Определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) осуществляли в сыворотке венозной крови при помощи стандартных энзиматических методик на автоматическом биохимическом анализаторе AU – 680 фирмы Beckman Coulter - (США), используя коммерческие реактивы фирмы Termo electron corporation (Финляндия). Основным критерием МС согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2009 год) является  $ОТ > 94$  см у мужчин и свыше 80 см у женщин, дополнительными критериями являются два из следующих: артериальная гипертензия ( $АД \geq 130/85$  мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ( $< 1,0$  ммоль/л у мужчин;  $< 1,2$  ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л), нарушение толерантности к

глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в НИИТПМ - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН». Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм rs1378942 гена *CSK* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Характеристика обследованных пациентов с МС и контрольной группы представлена в таблице 1.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов, изучаемых однонуклеотидного полиморфизма в этнических группах с МС и группе контроля. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрата по Пирсону, определение средней ошибки ( $m$ ) средней величины ( $M$ ). В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск АГ по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ), определение доверительного интервала (ДИ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрата по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,001$ .

Таблица 1

## Характеристика обследованных пациентов с МС (M±m)

Параметры	Контрольная группа, n=150	Некоренные жители, n=492				Коренные жители, n=240	
		Городское население, n=198		Сельское население, n=294			
		Мужчины, n=75	Женщины, n=123	Мужчины, n=89	Женщины, n=205	Мужчины, n=52	Женщины, n=188
Масса тела, кг	71,02±0,05	87,04±0,04	81,34±0,005	86,84±0,004	89,77±0,004	83,95±0,001*	77,62±0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4±0,01	32,5±0,002	30,26±0,002	32,66±0,003	33,25±0,003	31,64±0,004	32,29±0,005
ОТ, см	74,25±0,014	89,36±0,003	96,07±0,06	99,61±0,008	89,7±0,024	88,81±0,002	89,35±0,001*
Уровень глюкозы, натощак, ммоль/л	4,37±0,001	5,87±0,002	5,01±0,02	5,76±0,005	5,86±0,002	5,03±0,005	5,61±0,001*
Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	5,15±0,003	6,99±0,004	6,87±0,03	7,56±0,004	7,21±0,003	6,83±0,005	6,98±0,004
ОХС, ммоль/л	3,27±0,002	5,27±0,005	4,88±0,047	5,74±0,002	5,36±0,004	5,90±0,002	5,35±0,004
ТГ, ммоль/л	0,95±0,002	2,69±0,011	2,34±0,014	2,59±0,004	2,65±0,004	2,52±0,003	2,50±0,005
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,58±0,002	1,51±0,002	1,44±0,014	1,66±0,004	1,58±0,003	1,65±0,002	1,64±0,004
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,38±0,006	3,16±0,005	2,88±0,001*	3,19±0,005	3,25±0,003	2,99±0,003	3,06±0,003
САД, мм рт.ст.	109,75±0,05	114,82±0,045	106,24±0,06	117,71±0,008	118,29±0,003	116,35±0,004	117,17±0,006
ДАД, мм рт.ст.	73,20±0,027	75,12±0,077	7,73±0,067	74,09±0,01	75,58±0,004	74,69±0,002	75,2±0,002

Примечание: р\* <0,001 по сравнению с контрольной группой,  
САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

## Результаты исследования и их обсуждение

Из всех пациентов, включённых в исследование, проживали на территории ХМАО-Югры менее 10 лет - 1,3%, более 10 лет – 98,7%. Средний возраст пациентов: мужчины 27,61±7,45, женщины – 28,27±8,20 года. У пациентов с МС была обнаружена высокая частота наследственной отягощённости: ожирение среди родителей у 88,7% женщин и у 79,2% мужчин, АГ 31,2% у обоих полов, СД - 75,5% у женщин и 68,8% у мужчин. Артериальная гипертензия, как компонент МС, была выявлена у 15,0% пациентов с МС (n=110) (4,9% мужчин и 10,1% женщин), при этом среди городских пациентов с МС – у 13,6%, сельских пациентов с МС – 17,7%, КМНС с МС – у 12,9%. Результаты анализа распределения генотипов rs1378942 гена *CSK* среди обследованных коренных и некоренных жителей с МС и без АГ представлены в таблице 2. В частоте носительства генотипа TG полиморфизма rs1378942 гена *CSK* в группе некоренных здоровых жителей и пациентов с МС достоверных различий не выявлено (ОШ =0.946, 95% ДИ 0.604-1.482, p=0.229) (табл.2).

В группе коренных жителей с МС частота носительства генотипа TG выше по сравнению со здоровыми КМНС (47,2% и 33,3% соответственно), хотя различие не достигает уровня статистической достоверности (ОШ =1.790, 95% ДИ 0.767-4.177, p=0.218). А частота генотипа TT, наоборот, ниже в группе коренных жителей с МС по сравнению с контролем (33,7% и 48,2% соответственно). В контрольной группе коренных жителей частота генотипа TT (48,2%) выше, чем в группе некоренных жителей (28,7%).

Таблица 2

Частоты генотипов rs1378942 гена *CSK* среди некоренных и коренных жителей

Генотипы	Контрольная группа		Пациенты с МС		Пациенты с МС и АГ		ОШ, 95% ДИ, p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Некоренные жители</b>							
GG	17	18,1	87	21,1	17	21,5	1.209 0.679-2.150 p=0.294
TG	50	53,2	214	51,8	39	49,4	0.946 0.604-1.482 p=0.229
TT	27	28,7	112	27,1	23	29,1	0.923 0.562-1.517 p=0.253
<b>Коренные жители</b>							
GG	5	18,5	38	19,1	9	29,0	1.039 0.370-2.919 p=0.527
TG	9	33,3	94	47,2	13	42,0	1.790 0.767-4.177 p=0.218

ТТ	13	48,2	67	33,7	9	29,0	0.547 0.243-1.229 p=0.044
----	----	------	----	------	---	------	---------------------------------

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределений генотипов.

Таблица 3

Уровни САД и ДАД в зависимости от генотипов rs1378942 гена *CSK*  
в группах пациентов с МС и АГ

	Генотипы	n	%	САД, М±SD	ДАД, М±SD	ОШ, 95% ДИ, p
Мужчины города	GG	4	44,4	133,25±7,25	86,25±5,25	0.473, 0.139- 1.615, p=0.224
	TG	2	22,2	134,67±10,01	90,33±10,1	0.237, 0.049-1.138, p=0.054
	TT	3	33,3	136,25±10,15	88,25±10,1	0.355, 0.092-1.371, p=0.210
Мужчины села	GG	3	16,7	138,00±8,01	89,50±10,5	0.208, 0.058-0.751, p=0.10
	TG	10	55,6	152,89±5,70	90,56±7,52	1.567, 0.588-4.178, p=0.50
	TT	5	27,7	141,33±6,78	91,67±5,75	0.408, 0.139-1.192, p=0.548
Мужчины КМНС	GG	2	22,2	135,00±4,10	90,00±10,5	0.346, 0.068-1.750, p=0.286
	TG	4	44,4	135,20±5,65	85,10±9,40	0.967, 0.244-3.828, p=0.8
	TT	3	33,3	138,00±7,25	88,00±9,55	0.605, 0.143-2.561, p=0.5
Женщины города	GG	4	22,2	137,00±7,50	87,50±5,05	0.335, 0.107-1.048, p=0.286
	TG	7	38,9	135,43±4,45	82,86±10,1	0.745, 0.279-1.992, p=0.501
	TT	7	38,9	136,28±5,60	82,42±10,3	0.745, 0.279-1.992, p=0.501
Женщины села	GG	6	17,6	136,24±3,55	89,25±7,25	0.248, 0.100-0.613, p=0.214
	TG	20	58,8	146,53±9,77	89,93±5,99	1.655, 0.812-3.372, p=0.363
	TT	8	23,6	138,23±7,40	87,64±0,00	0.356, 0.157-0.807, p=0.308
Женщины КМНС	GG	7	31,8	137,75±5,25	82,75±0,00	0.529, 0.210-1.328, p=0.467
	TG	9	40,9	146,00±10,43	91,21±5,23	0.784, 0.327-1.881, p=0.447
	TT	6	27,3	135,40±4,76	91,00±0,00	0.425, 0.162-1.111, p=0.375

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов

Выполнен анализ ассоциаций rs1378942 со средними уровнями систолического и диастолического АД (таблица 3). Распространенность генотипа TG среди мужчин села с МС и АГ составила 55,6%, КМНС мужчин – 44,4%, среди некоренных жительниц села - 58,8% и женщин КМНС – 40,9%. Доля гомозиготных генотипов GG и TT в сравниваемых группах не различалась. Среди сельских мужчин и женщин с МС и АГ носителей T гетерозиготного аллеля TG уровень САД был выше, чем у носителей гомозиготного GG и TT генотипов (у мужчин - ОШ 1.567, 95% ДИ 0.588-4.178, p=0.5; у женщин – ОШ 1.655, 95% ДИ 0.812-3.372, p=0.363).

При анализе распределения генотипов в зависимости от выраженности ожирения у городских, сельских и коренных жителей выявлено, что гетерозиготный генотип TG rs1378942 гена *CSK* часто встречается среди пациентов с I степенью ожирения, независимо от пола обследованных. Большинство носителей T гетерозиготного аллеля TG являются мужчины с МС, проживающие в городе (ОШ 1.432, 95% ДИ 0.351-5.843, p=0.717), и женщины с МС (городские – ОШ 1.765, 95% ДИ 0.598-5.207, p=0.552; сельские – ОШ 1.279, 0.646-2.535, p=0.321; КМНС – ОШ 2.305, 0.683-7.78, p=0.621) (таблица 4).

Таблица 4

Частоты генотипов полиморфизма rs1378942 гена *CSK* среди пациентов с МС без АГ в зависимости от степени ожирения

Группы	Генотипы	Контрольная группа		ИМТ		I степень		II степень		III степень		ОШ, 95% ДИ, p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Мужчины города	GG	3	25,0	9	37,5	9	32,1	2	20,0	1	33,3	1.250, 0.341-4.587, p=0.663
	TG	4	33,3	7	29,2	13	46,5	4	40,0	1	33,3	1.432, 0.351-5.843, p=0.717
	TT	5	41,7	8	33,3	6	21,4	4	40,0	1	33,3	0.578, 0.163-2.051, p=0.646
Мужчины села	GG	2	8,0	2	11,8	4	10,8	4	28,6	1	33,3	2.108, 0.434-10.25, p=0.807
	TG	19	76,0	13	76,4	15	40,6	7	50,0	0	0,0	0.307, 0.11-0.859, p=0.525
	TT	4	16,0	2	11,8	18	48,6	3	21,4	2	66,7	2.853, 0.881-9.239, p=0.509
Мужчины КМНС	GG	2	14,3	5	23,8	3	17,6	0	0,0	0	0	1.371, 0.255-7.377, p=0.858
	TG	5	35,7	8	38,1	6	35,3	3	60,0	0	0	1.177, 0.336-4.118, p=0.639
	TT	7	50,0	8	38,1	8	47,1	2	40,0	0	0	0.72, 0.215-2.415, p=0.617
Женщины города	GG	4	25,0	6	17,6	11	24,4	4	18,2	0	0,0	0.75, 0.22-2.562, p=0.627
	TG	6	37,5	18	52,9	21	46,7	14	63,6		25,0	1.765, 0.598-5.207, p=0.552
	TT	6	37,5	10	29,4	13	28,9	4	18,2	3	75,0	0.667, 0.223-1.997, p=0.652
Женщины села	GG	8	19,5	8	19,1	11	14,7	9	20,0	2	22,2	0.878, 0.369-2.089, p=0.492
	TG	21	51,2	25	59,5	42	56,0	25	55,6	6	66,7	1.279, 0.646-2.535, p=0.321
	TT	12	29,3	9	21,4	22	29,3	11	24,4	1	11,1	0.812, 0.381-1.730, p=0.386
Женщины КМНС	GG	3	23,1	11	21,6	19	22,4	4	16,0	0	0,0	0.859, 0.224-3.293, p=0.686
	TG	4	30,8	23	45,1	45	52,9	13	52,0	3	60,0	2.305, 0.683-7.78, p=0.621
	TT	6	46,1	17	33,3	21	24,7	8	32,0	2	40,0	0.475, 0.152-1.485, p=0.582

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой



Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность АГ среди населения обусловлена множеством факторов риска, таких как ожирение, чрезмерное потребление соли, гиповитаминоз, курение, чрезмерное потребление алкоголя и стресс. Длительное увеличение диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. связано с увеличением риска инсульта на 34% и повышением риска коронарных событий на 21% [15].

В настоящее время возрастает роль генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам метаанализа шести крупных проспективных исследований в Консорциуме CHARGE среди 29 136 участников были выявлены 11 значимых для всего генома ассоциаций, свидетельствующих о связи с уровнями систолического АД (САД), ДАД и АГ: четыре локуса для САД (*ATP2B1*, *CYP17A1*, *PLEKHA7*, *SH2B3*), шесть локусов для ДАД (*ATP2B1*, *CACNB2*, *CSK / ULK3*, *SH2B3*, *TBX3/TBX5*, *ULK4*) и один локус для гипертензии (*ATP2B1*) [16; 17]. При анализе rs1378942, который находится в интроне *CSK* в 15q24, достоверно выявлена ассоциация увеличение ДАД у 34 433 человек из 100 347 европейцев и у 12 889 из 194 304 человек азиатского происхождения с группой генов, расположенных в этой области (*CYP1A2* (фермент цитохрома P450), *CSK* (тирозинкиназа *c-src*), *LMAN1L* (подобный лектину, связывающему маннозу1) и *ARID3b* (кодирующий белок AT Rich Interacting Domain) [18]. Однако имеются исследования, представившие взаимосвязь полиморфизма rs1378942 гена *CSK* с артериальной гипертензией, в частности тесно ассоциированной с повышением САД ( $p < 0,05$ ) [5; 6]. В ряде работ была установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа TT с риском АГ (ОШ=1,09 95%ДИ 0,98–1,22) [11].

Известно, что ген *CSK* кодирует цитоплазматическую тирозинкиназу, участвующей в пролиферации клеток гладких мышц сосудов и зависимых от ангиотензина II, обладающего сосудосуживающей активностью, протромботическим эффектом, регулируя адгезию, агрегацию тромбоцитов и синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Под действием ангиотензина кора надпочечников выделяет гормон альдостерон, вызывающий задержку натрия и потерю калия [19]. Повышенное АД может привести к инсульту и терминальной стадии почечной недостаточности. Так, отечественными учеными установлено, что гетерозиготный генотип TG rs1378942 гена *CSK*, ассоциированный с АГ, значимо преобладает в группе больных с инсультом ( $52,5\% \pm 3,7$ ) по сравнению с группой контроля ( $39,5\% \pm 3,7$ ) (ОШ 1,688 95% ДИ 1,074–2,655) [7]. В проведенном нами исследовании установлено, что гетерозиготный генотип TG rs1378942 гена *CSK* преобладает в группе некоренных жителей с МС и АГ (49,4%) по сравнению с коренными жителями с МС и АГ (42,0%). В частоте носительства генотипа TG полиморфизма rs1378942 гена *CSK* в группе некоренных здоровых жителей и пациентов с МС

достоверных различий не выявлено (ОШ =0.946, 95% ДИ 0.604-1.482, p=0.229). В группе коренных жителей с МС частота носительства генотипа TG выше по сравнению со здоровыми КМНС (47,2% и 33,3% соответственно) (ОШ =1.790, 95% ДИ 0.767-4.177, p=0.218). В проведенном нами исследовании была выявлена также ассоциация между гетерозиготным генотипом TG и ожирением у городских мужчин с МС (ОШ 1.432, 95% ДИ 0.351-5.843, p=0.717) и у женского населения с МС (городские – ОШ 1.765, 95% ДИ 0.598-5.207, p=0.552; сельские – ОШ 1.279, 0.646-2.535, p=0.321; КМНС – ОШ 2.305, 0.683-7.78, p=0.621).

### **Заключение**

Таким образом, среди лиц молодого возраста распространенность АГ составляет 15,0%, при этом женщины страдают АГ чаще, чем мужчины. Наиболее частые случаи АГ были выявлены среди некоренного сельского населения. Было установлена ассоциация АГ у пациентов с МС с rs1378942 гена *CSK*. При этом определено преобладание гетерозиготного генотипа TG rs1378942 гена *CSK* в группе некоренных жителей с МС и АГ (49,4%) по сравнению с коренными жителями с МС и АГ (42,0%). В группе коренных жителей с МС частота носительства генотипа TG выше. При этом риск развития АГ выявлен выше, по сравнению со здоровыми коренными жителями (47,2% и 33,3% соответственно) (ОШ =1.790, 95% ДИ 0.767-4.177, p=0.218). Полученная нами ассоциация гетерозиготного генотипа TG rs1378942 гена *CSK* с ожирением среди молодых пациентов свидетельствует о влиянии генетических факторов и факторов окружающей среды на развитие МС.

### **Список литературы**

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста // Архивъ внутренней медицины. 2017. № 1. С. 30-34.
2. Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Булахова Е.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом // РМЖ. 2008. Т. 16. № 5. С. 293-299.
3. Здоровье населения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры и деятельность медицинских организаций в 2017 году: статистические материалы: Т.1. Ханты-Мансийск: БУ «МИАЦ», 2018. 163 с.
4. Здоровье населения коренных малочисленных народов севера Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Показатели по медицинскому обслуживанию по итогам 2017 года (статистические материалы): Сборник. Ханты-Мансийск, 2018. 75 с.
5. Genetic Variants in Novel Pathways Influence Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk. The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Nature.

2011. Sep. 11. Vol. 478. no 7367.P.103-109.

6. Tabara Y., Kohara K., Kita Y., Hirawa N., Katsuya T., Ohkubo T., Hiura Y., Tajima A., Morisaki T., Miyata T., Nakayama T., Takashima N., Nakura J., Kawamoto R., Takahashi N., Hata A., Soma M., Imai Y., Kokubo Y., Okamura T., Tomoike H., Iwai N., Ogihara T., Inoue I., Tokunaga K., Johnson T., Caulfield M., Munroe P. Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T. Common Variants in the ATP2B1 Gene Are Associated With Susceptibility to Hypertension. The Japanese Millennium Genome Project. Hypertension. 2010. Vol. 56. no 5. P. 973-80.

7. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Прокопенко С.В., Никулин Д.А. Роль гена *CSK* в развитии ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25913> (дата обращения: 15.02.2019).

8. Zhang L., Ren Z., Yang Q., Ding G. Csk regulates angiotensin II-induced podocyte apoptosis. Apoptosis. 2016. Vol. 21. no 7. P. 846-855.

9. Xi B., Shen Y., Zhao X., Chandak G.R., Cheng H., Hou D., Li Y., Ott J., Zhang Y., Wang X., Mi J. Association of common variants in/near six genes (ATP2B1, CSK, MTHFR, CYP17A1, STK39 and FGF5) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children. J. Hum. Hypertens. 2014. Vol. 28. no 1. P. 32-36.

10. Naik M.U., Caplan J.L., Naik U.P. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex. Blood. 2014. Vol. 123. no 9. P.1393–1402.

11. Емельянова В.П., Баранова Л.А., Жорник Е.В., Науменко Л.В., Бирич Т.А., Волотовский И.Д. Клонирование кодирующей последовательности к ДНК тирозинкиназы семейства *CSK* из лимфоцитов крови человека homo sapiens // Молекулярная биология. 2007. № 41 (4). С. 654-658.

12. Meng Y., Roux B. Locking the active conformation of c-Src kinase through the phosphorylation of the activation loop. J. Mol. Biol. 2014. Vol. 426 (2). P. 423–435.

13. Li J., Shi J., Huang W., Sun J., Wu Y., Duan Q., Luo J., Lange L.A., Gordon-Larsen P., Zheng S.L., Yuan W., Wang Y., Popkin B.M., Mo Z., Xu J., Du S. Mohlke K.L., Lange E.M. Variant Near FGF5 Has Stronger Effects on Blood Pressure in Chinese With a Higher Body Mass Index. Am J Hypertens. 2015. Vol. 28. no 8. P. 1031-1037.

14. Sato H., Nagashima K., Ogura M., Sato Y., Tahara Y., Ogura K., Yamano G., Sugizaki K, Fujita N., Tatsuoka H., Usui R., Mukai E., Fujimoto S., Inagaki N. Src regulates insulin secretion and glucose metabolism by influencing subcellular localization of glucokinase in pancreatic  $\beta$ -cells. J. Diabetes Investig. 2016. Vol. 7. no 2. P. 171-178.

15. McMahon S., Peto R., Cutler J., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part

1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies adjusted for regression dilution bias. *Lancet*. 1990. Vol. 335. P. 765–774.
16. Levy D., Ehret A. C., Johnson A. D., Aspelund T., Aulchenko Y., Lumley T., Köttgen A., Vasan R.S., Rivadeneira F., Eiriksdottir G., Guo X., Arking D.E., Mitchell G.F., Mattace-Raso F.U., Smith A.V., Taylor K., Scharpf R.B., Hwang S.J., Sijbrands E.J., Bis J., Harris T.B., Ganesh S.K., O'Donnell C.J., Hofman A., Rotter J.I., Coresh J., Benjamin E.J., Uitterlinden A.G., Heiss G., Fox C.S., Witteman J.C., Boerwinkle E., Wang T.J., Gudnason V., Larson M.G., Chakravarti A., Psaty B.M., van Duijn C.M. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature genetics*. 2009. Vol. 41. no 6. P. 677-87.
17. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V. and et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009. Vol. 41. P. 666–676.
18. Kraja A.T., Hunt S.C., Rao D.C., Dávila-Román V.G., Arnett D.K., Province M.A. Genetics of hypertension and cardiovascular disease and their interconnected pathways: lessons from large studies. *Curr Hypertens Rep*. 2011. Vol. 13. no 1. P. 46-54.
19. Peter P. Sayeski; M. Showkat Ali. The critical role of c-Src and the Shc/Grb2/ERK2 signaling pathway in angiotensin II-dependent VSMC proliferation. *Exp. Cell. Res*. 2003. Jul 15. Vol. 287. no 2. P.339-349.