

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.12.008.331.1:575.113:911

DOI:10.21802/2304-7437-2023-19(67)-7-15

ПОШИРЕНІСТЬ СИНГЛНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ (SNP) RS7069102 ГЕНА SIRT1 СЕРЕД ГІПЕРТЕНЗИВНИХ МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

А. О. Донець, О. Л. Старжинська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова;
21018, м. Вінниця, вул. М. І. Пирогова, 56
тел. 0967400709; e-mail: andruwa1744@ukr.net; docstarzhynska@gmail.com

Сімейство білків сиртуїнів, зокрема SIRT1, можуть бути важливою ланкою, яка регулює пошкодження міокарда у пацієнтів з есенціальною гіпертензією (ЕГ), оскільки відомо, що пептид задіяний у процеси старіння серця та судин. Вивчення плазмової концентрації SIRT1, у тому числі, у зв'язку з сингнуклеотидним поліморфізмом (SNP) rs7069102 гена SIRT1, як генетичної основи для продукції пептида, може стати важливим підґрунтям для розуміння особливостей гіпертензивно обумовленого пошкодження міокарда та формування ускладнень у конкретних пацієнтів.

Метою дослідження є визначення поширеності та ймовірних особливостей фенотипічної реалізації SNP rs7069102 гена SIRT1, зокрема плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з ЕГ, мешканців Подільського регіону України. У процесі дослідження обстежено 190 чоловіків: 70 чоловіків без серцево-судинних захворювань та 120 чоловіків з ЕГ різної тяжкості віком від 40 до 65 років. Визначення сингнуклеотидного поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 проводили у зразках периферичної венозної крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Плазмову концентрацію SIRT1 визначали стандартизованим методом імуноферментного аналізу. Встановили, що серед мешканців Подільського регіону України домінують носії мутантного G алеля SNP rs7069102 гена SIRT1 як у групі контролю, так і серед хворих з ЕГ різної тяжкості, причому гомозиготи GG достовірно частіше трапляються серед гіпертензивних чоловіків. З носійством гомозиготного GG варіанту SNP rs7069102 гена SIRT1 асоціюється обтяжена щодо кардіоваскулярної патології спадковість та вища ймовірність виникнення ЕГ. Основним виявленим фенотипічним ефектом досліджуваного поліморфізму можна вважати достовірно

нижчий плазмовий рівень *SIRT1* у гомозигот *GG*, хворих на ЕГ, перебіг якої ускладнився ХСН.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, серцева недостатність, сиртуїни, *SIRT1*, (SNP) *rs7069102* гена *SIRT1*.

Постановка проблеми

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одне з найбільш поширених неінфекційних захворювань у світі, а есенціальна гіпертензія (ЕГ) – найбільш частий його варіант [1]. Щороку зростає кількість ресурсів систем охорони здоров'я у різних країнах, які витрачаються на лікування ЕГ та її наслідків. Фатальні та інвалідизуючі ускладнення АГ пов'язані, у першу чергу, з ураженням органів мішеней, серед яких ремоделювання міокарда лівого шлуночка є беззаперечним лідером та прямим шляхом до формування серцевої недостатності (СН) [1]. З огляду на це, вивчення механізмів кардіопротекції може бути перспективним напрямком вторинної профілактики для гіпертензивних хворих. Цікавим у цьому аспекті є сімейство білків сиртуїнів, зокрема *SIRT1* (Silent Information Regulator). Експресія пептида, у тому числі у кардіоміоцитах, захищає ДНК клітин від різноманітних пошкоджень, які накопичуються з віком через шкідливий вплив окисного стресу чи інших доволі різноманітних патогенетичних факторів кардіоваскулярних захворювань [6, 9, 19]. Також *SIRT1* задіяний у процесах старіння, активно регулюючи клітинний апоптоз, зокрема кардіоміоцитів та ендотеліальних клітин [2, 11]. На тепер відомо, що експресія *SIRT1* активується при різних серцево-судинних захворюваннях, більшість з яких є віковими, реалізуючи свою захисну функцію. Так встановлено, що інфузія пептида суттєво зменшує зону інфаркта міокарда та покращує функцію ендотелію в експерименті [4]. За експериментальними та клінічними даними визначено, що *SIRT1* задіяний у прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій через процес ендотеліальної дисфункції, зниження рівня пептиду спостерігають у зв'язку з активацією фібротичних процесів у міокарді, з чим пов'язують прогресування СН [10]. Пригнічення синтезу *SIRT1* асоціюється з підвищенням жорсткості артерій, а суперекспресія пептида через антагоністичну взаємодію з ангіотензином II захищає від підвищеного артеріального тиску (АТ) в експерименті [16].

Взагалі, патофізіологія сиртуїнів при АГ, особливо у контексті ремоделювання міокарда, неоднозначна. У низці досліджень було показано, що надмірний синтез *SIRT1* сприяє дилатації порожнини лівого шлуночка (ЛШ) в умовах гіпертензії [10]. Разом з тим, існують дані про те, що пептид профілактує розвиток гіпертрофії ЛШ, яка розвивається на тлі активації ангіотензину II [4]. Втім, у багатьох дослідженнях однозначно продемонстровано, що дефіцит *SIRT1* пришвидшує процеси

гіпертрофії та фіброзу міокарда, особливо у віковому контексті. Розглядати особливості залучення тих чи інших білків у патогенез гіпертензивного пошкодження міокарда варто з урахуванням епігенетичного компоненту. Для SIRT1 найперспективнішим є одонуклеотидний C/G поліморфізм (SNP) rs7069102, розташований в інтроні 4 гена SIRT1 [15]. Основним фенотипічним ефектом поліморфізму вважають продукцію вказаного пептиду, зміни у цьому процесі низка дослідників пов'язує з наявністю мутантного алеля G, зокрема у гомозиготному варіанті [13]. Дані щодо поширеності SNP rs7069102 гена SIRT1 у різних популяціях суттєво відрізняються. Так, для європейців характерним є домінування алеля G, а серед мешканців деяких азійських країн переважають носії алеля C [3]. Також неоднозначними є результати вивчення асоціацій поліморфізму з різними нозологіями, даних щодо поширеності SNP у пацієнтів з ЕГ та серцевою недостатністю у доступній літературі немає. Потребує деталізації аспект можливого зв'язку SNP rs7069102 гена SIRT1 з плазмовою концентрацією пептида у хворих з ЕГ різної тяжкості, у тому числі й у зв'язку з розвитком хронічної СН (ХСН).

Метою дослідження є вивчення поширеності та ймовірних особливостей фенотипічної реалізації SNP rs7069102 гена SIRT1, зокрема плазмової концентрації SIRT1 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією мешканців Подільського регіону України.

Методика проведення дослідження

У зв'язку з поставленою метою створено дизайн дослідження, відповідно до якого обстежено 120 хворих з ЕГ різної тяжкості, у тому числі ускладненою ХСН, та 70 осіб без будь-яких ознак чи симптомів серцево-судинних захворювань для формування групи контролю. Основна група дослідження та група контролю були репрезентативні за віком: середній вік у групі контролю склав $49,03 \pm 0,79$ років, у групі дослідження – $50,93 \pm 0,45$ років. Обов'язковою умовою початку будь-яких процедур дослідження було підписання учасниками Інформованої згоди про участь у науковому дослідженні та Згоди на обробку персональних даних. У дослідження залучали за наступними критеріями включення: чоловіча стать, вік від 40 до 65 років, проживання на території Подільського регіону України у третьому поколінні, встановлений діагноз асимптомної ЕГ або ЕГ, ускладненої хронічною серцевою недостатністю II-III функціональних класів за NYHA. У дослідження не включали учасників при наявності таких критеріїв виключення: визначений симптоматичний характер АГ; перенесені інші ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), наявність ознак клінічно значимих стабільних чи нестабільних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), діагностовані вроджені або набуті вади серця чи некоронарогенні захворювання міокарда, гемодинамічно значимі порушення ритму або провідності, наявні ендокринні, гематологічні, ревматологічні захворювання, діагностоване хронічне обструктивне

захворювання легень, наявність значимого порушення функцій нирок чи печінки. Встановлення діагнозу ЕГ та ХСН відбувалося з урахуванням скарг, анамнестичних даних та результатів всебічного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, з обов'язковою оцінкою ступеня ураження органів-мішеней, згідно з відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018). Серед чоловіків з ЕГ сформували 2 групи дослідження: групу асимптомної ЕГ, до якої увійшли 60 чоловіків з асимптомною ЕГ та підтвердженою за даними електрокардіографії чи ехокардіографії гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ); групу ЕГ+ХСН, до якої включили 60 чоловіків з ЕГ, ускладненою ХСН II А стадії, II та III ФК за NYHA. Для визначення синглонуклеотидного поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 відбирали зразки периферичної венозної крові з ліктьової вени натщесерце зранку. Поліморфну ділянку таргетного гена вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Плазмову концентрацію SIRT1 визначали стандартизованим методом імуноферментного аналізу, використовуючи стандартний набір реактивів фірми «RayBiotech, Inc» (США). Отримані дані проаналізовано статично із застосуванням пакету Statistica 12.0, з урахуванням варіанту розподілу даних, використовували аналіз таблиць спряженості, розрахунок відношення шансів. Для оцінки достовірності відмінностей частот спостережень застосовували χ^2 критерій Пірсона, поправку Йетса для малих груп.

Результати дослідження та їх обговорення

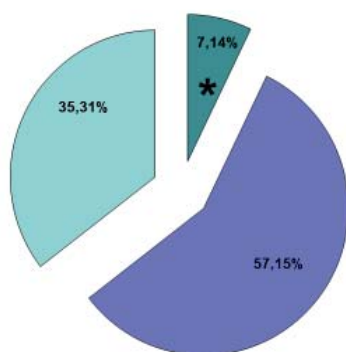
На початку роботи проаналізували поширеність досліджуваного SNP rs7069102 гена SIRT1 серед чоловіків Подільського регіону. Для вивчення були доступні результати генотипування 190 осіб (загальна група). Встановили, що найменшою є частка носіїв гомозиготного варіанту CC – 12 (6,32%) чоловіків, носіями мутантного алелю G є 178 осіб, серед яких гетерозиготний варіант CG та гомозиготний варіант GG виявили у однакової кількості чоловіків – по 89 (46,84%) осіб для кожного варіанту. При цьому серед обстежених частка алеля C становила 29,74%, а частка алеля G була майже у 2,5 рази вище та становила 70,26%.

За даними Ensembl project (доступні за посиланням https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/) у поширеності SNP rs7069102 гена SIRT1 існують певні популяційні відмінності. Так, серед європейців, американців, африканців маємо схожу з нашим регіоном картину з домінуванням носіїв алеля G. Разом з тим, серед мешканців східної та південної Азії переважають носії алеля C [3].

На наступному етапі проаналізували поширеність SNP rs7069102 гена SIRT1 окремо у різних групах дослідження. У групі контролю, як і в загальній групі, достовірно переважають носії алеля G з часткою 64,29%, частка носіїв алеля C є суттєво меншою та становить 35,71%. При цьому серед чо-

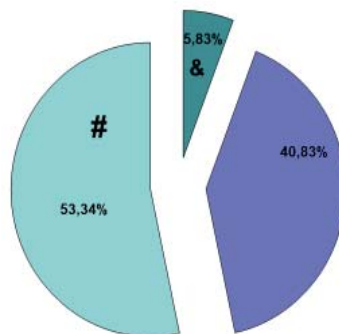
ловіків без серцево-судинних захворювань гомозиготний CC варіант також зустрічається вкрай рідко – виявлений у 5 (7,14%) чоловіків, у той час, як гетерозиготний CG варіант знайдений у 40 (57,15%) осіб, а гомозиготний варіант GG – у 25 (35,71%) чоловіків (рис. 1). Серед хворих на есенціальну гіпертензію чоловіків визначена схожа картина: домінують носії алелю G (частка становить 73,75%), гомозиготний варіант CC найрідший (виявлений у 7 (5,83%) чоловіків), у порівнянні з іншими варіантами досліджуваного поліморфізму (CG варіант знайдений у 49 (40,83%) осіб, GG варіант - у 64 (53,34%) осіб). Разом з тим при порівнянні розподілу частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 у групі контролю та в основній групі дослідження встановили, що серед хворих з ЕГ гомозигот GG достовірно більше, ніж у групі контролю (див. рис. 1).

Група контролю (n=70)



■ Variant CC ■ Variant CG
■ Variant GG

Група ЕГ (n=120)



■ Variant CC ■ Variant CG
■ Variant GG

Рис. 1. Розподіл частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 у групах дослідження (%)

Примітки.

* - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP у групі контролю ($\chi^2=39,64$, $p<0,001$);

& - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP у групі ЕГ ($\chi^2=65,48$, $p<0,001$);

- відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP при порівнянні між групами ($\chi^2=5,96$, $p<0,05$).

Також проаналізували поширеність поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 серед хворих з асимптомною ЕГ та при ускладненні її ХСН. Встановили, що за частотним розподілом варіантів досліджуваного SNP групи достовірно не відрізнялися (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 серед хворих з ЕГ різної тяжкості, (%)

Варіант SNP	Група асимптомної ЕГ (n=60)	Група ЕГ+ХСН (n=60)
Гомозиготи CC (n=12)	4 (5,83%)	3 (5,00%)
Гетерозиготи CG (n=89)	24 (40,83%)	25 (41,67%)
Гомозиготи GG (n=89)	32 (53,34%)	32 (53,33%)

Примітка.

$$\chi^2=5,77, p=0,216.$$

Отже, як серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, так і серед гіпертензивних чоловіків, мешканців Подільського регіону, переважають носії алеля G у вигляді варіантів CG та GG, гомозиготи CC є найрідкіснішим варіантом SNP rs7069102 гена SIRT1. При цьому GG варіант досліджуваного SNP серед гіпертензивних осіб зустрічається частіше, ніж у нормотензивних чоловіків. Разом з тим відсутня асоціація вказаного поліморфізму з тяжкістю ЕГ, зокрема з розвитком ХСН на її тлі.

Цікавим для вивчення виявився аспект можливих асоціацій між факторами ризику виникнення ЕГ та досліджуваним поліморфізмом. Даних про подібний аналіз у доступній літературі не знайдено. Виявилось, що для гіпертензивних чоловіків Подільського регіону існує помірна кореляція між носійством SNP rs7069102 гена SIRT1 ($R=0,22$, $p=0,02$) та наявністю обтяженості щодо кардіоваскулярних захворювань. При детальному вивченні питання встановили, що у групі хворих з ЕГ серед носіїв гомозиготного варіанту GG чоловіки з обтяженою щодо серцево-судинної патології спадковістю зустрічаються вірогідно частіше, ніж особи без обтяження 59 осіб (57,85%) проти 5 чоловіків (27,78%) без обтяження, $\chi^2=5,99$, $p=0,046$.

Отримані результати спонукали проаналізувати питання ймовірної асоціації SNP rs7069102 гена SIRT1 з розвитком ЕГ у мешканців Подільського регіону за відношенням шансів (OR - odds ratio) (калькулятор «випадок-контроль», доступний за посиланням <http://84.201.145.131/>). Результати моделювання представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Моделі наслідування SNP rs7069102 гена SIRT1 (тест хі-квадрат, df = 1,2)

Варіанти генотипу, алелі	Випадок	Контроль	χ^2	p		OR
	n = 120	n = 70			Знач.	95%CI
C	0,263	0,357	3,79	0,049	0,64	0,41 – 1,00
G	0,738	0,643			1,56	1,00 – 2,45
CC	0,058	0,071	4,31	0,042	0,81	0,25 – 2,64
CG	0,408	0,571			0,52	0,28 – 0,94
GG	0,533	0,357			2,06	1,12 – 3,77

Як видно з таблиці, оцінка відношення шансів продемонструвала,

що серед чоловіків, мешканців Подільського регіону, носії алеля G SNP rs7069102 гена SIRT1 у гомозиготному варіанті GG мають достовірно вищий ризик розвитку ЕГ, ніж носії алеля С.

Таким чином, гомозиготний GG варіант SNP rs7069102 гена SIRT1 серед чоловіків з ЕГ зустрічається достовірно частіше, ніж у групі контролю, носійство досліджуваного поліморфізму у вигляді алеля G, особливо у гомозиготному варіанті GG, асоціюється з достовірно вищим ризиком виникнення ЕГ та обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю для мешканців Подільського регіону.

Щодо можливих асоціацій досліджуваного поліморфізму з розвитком кардіальних захворювань, даних у доступній літературі небагато. SNP rs7069102 гена SIRT1 вивчався у зв'язку з ймовірністю виникнення цукрового діабету 2 типу або його ускладнень, у недавньому дослідженні словенські науковці виявили асоціацію між носійством алеля С та розвитком діабетичної нефропатії у хворих з ЦД2 типу [8]. Японські дослідники встановили зв'язок між носійством алеля С та вищою ймовірністю ремоделювання міокарда ЛШ за концентричним типом у пацієнтів з АГ на тлі ЦД та хронічної хвороби нирок [14]. За даними китайських науковців CC варіант поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 асоціюється з вищим ризиком виникнення ревматоїдного артриту [18]. Разом з тим для японської популяції встановили, що патологічно надлишкова маса тіла пов'язана з гомозиготним варіантом GG. Саме у гомозигот GG (особливо у чоловіків) достовірно частіше, у порівнянні з носіями інших варіантів SNP, визначали артеріальну гіпертензію [12]. Турецькі дослідники продемонстрували, що ймовірність формування хронічної ІХС достовірно вища у носіїв алеля G та гомозиготного варіанту GG [5, 7, 17]. Отже, фенотипічні особливості SNP rs7069102 гена SIRT1 досить різноманітні для різних популяцій, потребують деталізованого вивчення для кожної нозології.

Одним з основних і важливих фенотипічних ефектів досліджуваного поліморфізму вважають продукцію пептида SIRT1. Спочатку проаналізували плазмову концентрацію SIRT1 у різних групах дослідження. Визначили, що у хворих з ЕГ рівень пептиду достовірно вищий ($2,41 \pm 0,15$ нг/мл), ніж у осіб без серцево-судинних захворювань ($1,89 \pm 0,09$ нг/мл) (рис. 2).

Аналіз показника у пацієнтів з ЕГ дозволив виявити цікаву особливість. Встановлено, що серед гіпертензивних чоловіків концентрація SIRT1 у плазмі крові хворих з асимптомною ЕГ достовірно вища, ніж у групі контролю, а при наявності ознак ХСН, що ускладнила перебіг гіпертензії, плазмовий рівень пептиду суттєво нижчий, співставний з показником у групі контролю (табл. 3).

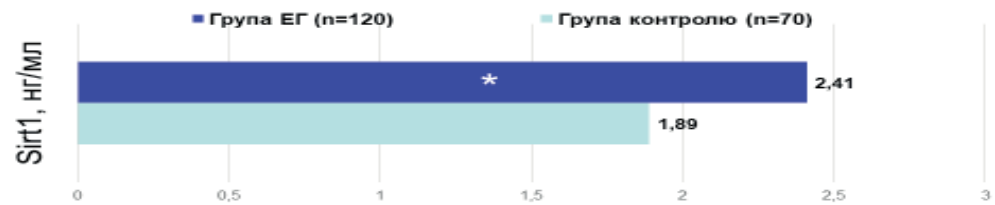


Рис. 2. Плазмовий рівень SIRT1 у групах дослідження.

Примітка.

* - відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Плазмова концентрація SIRT1 у групах дослідження, (M±m)

Показник	1. Група контролю (n=70)	2. Група асимптомна ЕГ (n=60)	3. Група ЕГ+ХСН (n=60)
SIRT1, нг/мл	1,89±0,09	3,27±0,24*	1,55±0,08#

Примітки.

*- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, $p < 0,01$;

- відмінності достовірні при порівнянні з групою асимптомної ЕГ, $p < 0,05$.

Подібна особливість може бути пов'язана з основною функцією сиртуїнів: гальмуванням експресії генів, які відповідають за пошкодження клітин, а також відновлення пошкоджень на епігенетчному рівні [2]. Гіпертензивне ремоделювання міокарда очевидно виснажує запаси пептида, водночас відомо за експериментальними даними, що зниження продукції SIRT1 стимулює фіброз міокарда [4]. Згадані процеси зрештою можуть відігравати певну роль у розвитку ХСН на тлі ЕГ.

З огляду на те, що поліморфізм SNP rs7069102 гена SIRT1 за отриманими даними може бути асоційований з виникненням ЕГ, на наступному етапі дослідження вивчали плазмову концентрацію SIRT1 у пацієнтів з ЕГ, носіїв різних варіантів досліджуваного поліморфізму.

Варто зазначити, що оскільки гомозиготи CC серед мешканців Подільського регіону зустрічаються вкрай рідко, а достовірно вищий ризик розвитку ЕГ мають носії варіанту GG, для подальшого аналізу було прийнято рішення об'єднати носіїв алеля С у групу носіїв варіанту CC+CG.

У чоловіків без серцево-судинних захворювань носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 плазмовий рівень пептида достовірно не відрізняється (табл. 4). Аналіз концентрації SIRT1 у плазмі крові гіпертензивних чоловіків дозволив встановити, що відмінності між носіями різних варіантів SNP rs7069102 за цим параметром стосуються групи ЕГ+ХСН. Виявилось, що у цій групі гомозиготи GG мають достовірно нижчу концентрацію пептида у крові, ніж у носії варіанта CC+CG (див. табл. 4).

Таблиця 4. Плазмовий рівень SIRT1 у носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1, у групах дослідження, (M±m)

	1. Група контролю (n=70)	2. Група асимптомна ЕГ (n=60)	3. Група ЕГ+ХСН (n=60)
1. Носії варіанта CC+CG (n=101)	2,02±0,11	3,47±0,37#	1,74±0,13&
2. Гомозиготи GG (n=89)	1,67±0,16	3,09±0,31#	1,39±0,09*&

Примітки.

*- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG, $p < 0,05$;

- відмінності достовірні при порівнянні з групою контролю, $p < 0,01$;

&- відмінності достовірні у порівнянні з групою асимптомної ЕГ, $p < 0,05$.

При цьому як і загалом серед гіпертензивних чоловіків, у носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 визначений встановлений раніше феномен: у хворих групи ЕГ+ХСН рівень пептида у плазмі крові достовірно нижчий, ніж у групі асимптомної ЕГ (див. табл. 3).

Загалом даних щодо експресії SIRT1 у зв'язку SNP rs7069102 вкрай мало. Доступні результати дослідження [Kilic U. et al., 2014], у результаті якого встановили, що у пацієнтів з хронічною ІХС фенотипічна реалізація полягала у вищій плазмовій концентрації пептида у гомозигот GG [7]. Варто зазначити, що наявність СН була критерієм виключення у згаданому дослідженні.

Отже, загалом плазмовий рівень SIRT1 у гіпертензивних чоловіків достовірно вищий, ніж в осіб без серцево-судинних захворювань, за рахунок пацієнтів з асимптомною ЕГ. У разі формування ХСН на тлі ЕГ плазмове концентрація пептида є суттєво нижчою. Як ймовірну фенотипічну особливість SNP rs7069102 гена SIRT1 у хворих з ЕГ варто відзначити достовірно нижчий рівень SIRT1 у гомозигот GG з групи ЕГ+ХСН. Якщо притримуватися гіпотези про те, що низький плазмовий рівень пептиду у хворих з ЕГ та ХСН може бути результатом певного виснаження його запасів у процесі патологічного гіпертензивного ремоделювання міокарда, то, ймовірно, що у гомозигот GG цей процес відбувається інтенсивніше.

Висновки

1. Серед мешканців Подільського регіону України домінують носії мутантного G алеля SNP rs7069102 гена SIRT1 як серед чоловіків без серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з ЕГ різної тяжкості, причому гомозиготи GG достовірно частіше зустрічаються у осіб з діагностованою ЕГ.

2. З носійством гомозиготного GG варіанту SNP rs7069102 гена SIRT1 асоціюється обтяжена щодо кардіоваскулярної патології спадковість та

вища ймовірність виникнення ЕГ, при цьому відсутній зв'язок з тяжкістю захворювання, зокрема з ймовірністю розвитку ХСН.

3. Основним виявленим фенотипічним ефектом досліджуваного поліморфізму можна вважати достовірно нижчий плазматичний рівень SIRT1 у гомозигот GG, хворих на ЕГ та ХСН.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним може бути вивчення варіантів фенотипічної реалізації SNP rs7069102 гена SIRT1 як у пацієнтів з ЕГ, так і у хворих з іншими серцево-судинними захворюваннями.

Література

1. Barouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. The Lancet. 2021; 398(10296):249-261; DOI.org/10.1016/S0140-6736(21) 00221-X
2. Begum MK, Konja D, Singh S, Chlopicki S, Wang Y. Endothelial SIRT1 as a Target for the Prevention of Arterial Aging: Promises and Challenges. J Cardiovasc Pharmacol. 2021 Dec 1;78(Suppl 6):S63-S77. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001154. PMID: 34840264
3. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amodio MR, Armean IM et al. Ensembl 2022. Nucleic Acids Research. 2022;50(D1):D988–D995. DOI:10.1093/nar/gkab1049
4. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. Antioxid Redox Signal. 2018;28(8):711-732. DOI:10.1089/ars.2017.7178
5. Heidari L, Ghaderian SMH, Bastami M, et al. Reverse expression pattern of sirtuin-1 and histone deacetylase-9 in coronary artery disease. Arch Physiol Biochem. 2023;129(1):46-53. DOI:10.1080/13813455.2020.1797100
6. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Circ Res. 2018;123(7):868-885. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312498
7. Kilic U, Gok O, Bacaksiz A, Izmirli M, Elibol-Can B, Uysal O. SIRT1 gene polymorphisms affect the protein expression in cardiovascular diseases. PLoS One. 2014 Feb 28;9(2):e90428. DOI: 10.1371/journal.pone.0090428. PMID: 24587358; PMCID: PMC3938716
8. Letonja J, Završnik M, Makuc J, Šeruga M, Peterlin A, Cilenšek I, Petrovič D. Sirtuin 1 rs7069102 polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2021;21(5):642-646. DOI: 10.17305/bjbms.2020.5368
9. Lu C, Zhao H, Liu Y, et al. Novel Role of the SIRT1 in Endocrine and Metabolic Diseases. Int J Biol Sci. 2023;19(2):484-501. DOI:10.7150/ijbs.78654
10. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Aging. Front Physiol.

2021;12:733696. DOI:10.3389/fphys.2021.733696

11. Niu LG, Sun N, Liu KL, et al. Genistein Alleviates Oxidative Stress and Inflammation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus by Activating the Sirt1/Nrf2 Pathway in High Salt-Induced Hypertension. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(10-11):898-909. DOI:10.1007/s12012-022-09765-3

12. Shimoyama Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. Sirtuin 1 gene polymorphisms are associated with body fat and blood pressure in Japanese. *Translational Research : the Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2011; 157(6):339-347. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.02.004

13. Song X, Wang H, Wang C, et al. Association of Sirtuin Gene Polymorphisms with Susceptibility to Coronary Artery Disease in a North Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2022;2022:4294008. DOI:10.1155/2022/4294008

14. Spoto B, Ntounousi E, Testa A, Liakopoulos V, D'Arrigo G, Tripepi G et al. The sirtuin1 gene associates with left ventricular myocardial hypertrophy and remodeling in two chronic kidney disease cohorts: a longitudinal study. *Journal of Hypertension.* 2018;36(8):1705-1711. DOI: 10.1097/ hjh.0000000000001746

15. Wang Y, Tong L, Gu N, et al. Association of Sirtuin 1 Gene Polymorphisms with the Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Han Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2022;2022:8494502. DOI:10.1155/2022/8494502

16. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):402. DOI:10.1038/s41392-022-01257-8.

17. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, et al. Premature Myocardial Infarction: Genetic Variations in SIRT1 Affect Disease Susceptibility. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:8921806. DOI:10.1155/2019/8921806

18. Zhou J, He YW, Fu L, et al. Gene polymorphisms of SIRT1 in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(2):210-217. DOI:10.1111/1756-185X.14257.

19. Zullo A, Guida R, Sciarrillo R, Mancini FP. Redox Homeostasis in Cardiovascular Disease: The Role of Mitochondrial Sirtuins. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:858330. DOI:10.3389/fendo.2022.858330

**PREVALENCE OF THE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM
(SNP) RS7069102 OF THE SIRT1 GENE AMONG HYPERTENSIVE
RESIDENTS OF THE PODIL REGION OF UKRAINE**

A.O. Donets, O.L. Starzhynska

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY;

21018, Vinnytsia, Pirogov str., 56

tel. 0967400709; e-mail: andruwa1744@ukr.net, docstarzhynska@gmail.com

The sirtuin family of proteins, in particular SIRT1, may be an important link that regulates myocardial damage in patients with essential hypertension (EH), as the peptide is known to be involved in the aging process of the heart and vessels. The study of the plasma concentration of SIRT1, including in connection with the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene, as the genetic basis for the production of the peptide, can become an important basis for understanding the features of hypertensive-induced myocardial damage and the formation of complications in specific patients.

Therefore, the aim of the study was to determine the prevalence and probable features of the phenotypic realization of SNP rs7069102 of the SIRT1 gene, in particular, the plasma concentration of SIRT1, in patients with EH, residents of the Podilsk region of Ukraine. In the course of the study, 190 men were examined: 70 men without cardiovascular diseases and 120 men with EH of varying severity aged from 40 to 65 years. Single nucleotide polymorphism rs7069102 of the SIRT1 gene was determined in peripheral venous blood samples by polymerase chain reaction (PCR). The plasma concentration of SIRT1 was determined by a standardized method of enzyme immunoassay. It was established that among residents of the Podilsk region, Ukraine, carriers of the mutant G allele SNP rs7069102 of the SIRT1 gene predominate both in the control group and among patients with EH of varying severity, and GG homozygotes are significantly more common among hypertensive men. Carriership of the homozygous GG variant SNP rs7069102 of the SIRT1 gene is associated with a burdened heredity for cardiovascular pathology and a higher probability of EH. The main detected phenotypic effect of the studied polymorphism can be considered a significantly lower plasma level of SIRT1 in GG homozygotes, patients with EH, the course of which was complicated by CHF. Key words: essential hypertension, heart failure, sirtuins, SIRT1, (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene.