

## Анализ ассоциаций полиморфизма *TNNT2* с эхокардиографическими параметрами у пациентов с артериальной гипертензией, работающих вахтово-экспедиционным методом труда в Арктике

Валиахметов Н.Р.<sup>1</sup>, Кичерова К.П.<sup>2</sup>, Голубенко М.В.<sup>1</sup>, Самойлова Е.П.<sup>2</sup>, Широков Н.Е.<sup>2</sup>, Назаренко М.С.<sup>1</sup>, Гапон Л.И.<sup>2</sup>

1 - НИИ медицинской генетики, Томск

2 - Тюменский кардиологический научный центр, Тюмень



Исследование поддержано грантом Томского НИМЦ 2025 г на междисциплинарные исследования «Прогнозирование ремоделирования миокарда у больных с артериальной гипертензией, работающих вахтово-экспедиционным методом труда в Арктике, с использованием визуализационных (Эхо-КГ «speckle tracking»), лабораторных и молекулярно-генетических показателей»



## Актуальность

- Высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди вахтовиков в Арктике (до 47%) [1].
- АГ в Арктике характеризуется быстрым поражением органов-мишеней и развитием сердечной недостаточности.
- Вахтовый труд является значимым фактором риска дезадаптации и раннего ремоделирования миокарда.
- Ранее была показана ассоциация полиморфизмов в гене *TNNT2* с эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами миокарда у пациентов с гипертрофией миокарда [2].

## Цель

- Выявить и охарактеризовать ассоциации между частыми генетическими вариантами гена *TNNT2* и показателями эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией, работающих вахтовым методом в условиях Арктики.

## Задачи

- Сформировать группу пациентов с артериальной гипертензией, работающих вахтовым методом в условиях Арктического региона.
- Определить генотипы для нескольких вариантов в гене *TNNT2* у пациентов методом ПЦР в реальном времени.
- Осуществить поиск ассоциаций между изученными полиморфизмами в гене *TNNT2* и ЭхоКГ параметрами миокарда.

## Материалы и методы

### Критерии включения

- Добровольное информированное согласие
- Мужской пол, возраст от 18 до 70 лет
- Работа вахтовым методом в Арктике
- Диагноз АГ I-II стадии
- Отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых патологий

### Материал

- 190 образцов ДНК, выделенной из венозной крови

### Методы:

- Анкетирование, антропометрия (рост, вес, индекс массы тела)
- Стрейн-эхокардиография - для оценки глобальной и локальной деформации миокарда
- Выделение ДНК, генотипирование методом ПЦР в реальном времени
- Статистическая обработка (критерий Шапиро-Вилка, тест Стьюдента, тест Манна-Уитни) с помощью программного обеспечения JASP v.0.19.3

1 - Кардиология Арктике: коллективная монография / под редакцией М.И. Бессоновой, Т.П. Петелиной, Л.И. Гапон. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024

2 - Salakhov, R.R.; Golubenko, M.V.; Valiakhmetov, N.R.; Pavlyukova, E.N.; Zarubin, A.A.; Babushkina, N.P.; Kucher, A.N.; Sleptcov, A.A.; Nazarenko, M.S. Application of Long-Read Nanopore Sequencing to the Search for Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 15845.

## Обоснование выбора полиморфизмов

Выбор полиморфизмов гена *TNNT2* (rs1104859, rs3729547, rs10920184) для данного исследования был основан на комплексном анализе современных научных данных.

### 1. Критическая роль гена-кандидата

Ген *TNNT2* кодирует сердечный тропонин Т. Белок входит в состав саркомерного комплекса, обеспечивающего сокращение сердечной мышцы. Мутации в этом гене являются установленной причиной дилатационной и гипертрофической кардиомиопатий и некомпактного миокарда левого желудочка [1].

### 2. Стратегия отбора полиморфизмов

Для исследования были выбраны три часто встречающихся (с частотой минорного аллеля >1% в европейских популяциях) однонуклеотидных полиморфизма (SNP), отобранных на основе их функционального потенциала, выявленного в предыдущих работах коллектива.

### 3. Перспективы

Данное исследование трех полиморфизмов гена *TNNT2* является первым этапом работы. В дальнейшем планируется изучить дополнительные перспективные полиморфизмы не только в этом гене, но также и в гене тропомиозина *TPM1*, что позволит более полно проанализировать значимые генетические маркеры риска ремоделирования миокарда у данной категории пациентов.

## Результаты

| Вариант                                    | rs1104859<br>chr1:201362426T>G | rs3729547<br>chr1:201365254G>A | rs10920184<br>chr1:201369768T>C |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Гомозиготы по референсному аллелю          | 15                             | 15                             | 26                              |
| Гетерозиготы                               | 75                             | 75                             | 89                              |
| Гомозиготы по альтернативному аллелю       | 100                            | 100                            | 75                              |
| Соответствие равновесию Харди-Вайнберга, p | 0,8579                         | 0,8579                         | 0,9605                          |
| Частота gnomAD (Non-Finnish)               | 0,7096                         | 0,7088                         | 0,6176                          |
| Частота в настоящем исследовании           | 0,7237                         | 0,7237                         | 0,6289                          |

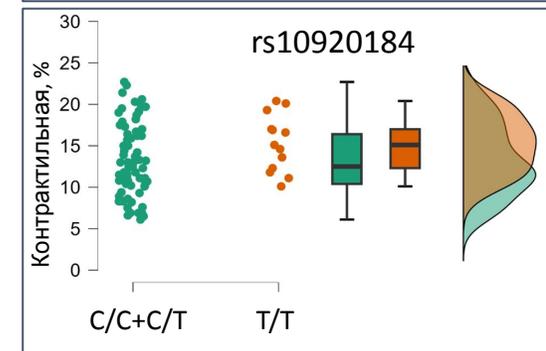
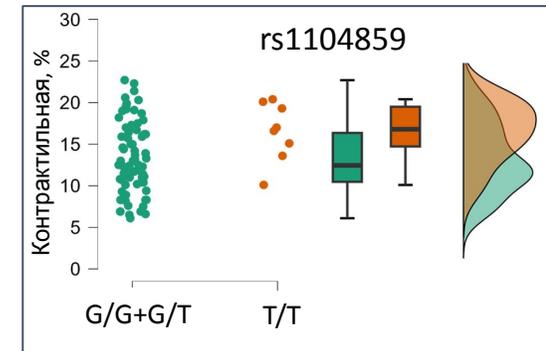
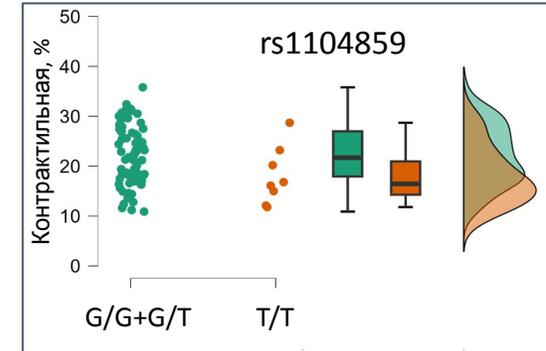
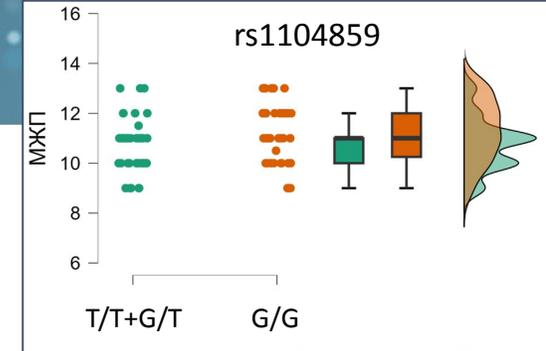
По результатам генотипирования были определены частоты аллелей в исследованной группе пациентов, выполнена проверка на соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга

## Результаты

| Эхокардиографический параметр миокарда      |                | Статистический критерий | rs1104859, p-value |                | rs3729547, p-value |                | rs10920184, p-value |                |
|---|----------------|-------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|
|   |                |                         | T/T+G/T vs G/G     | G/G+G/T vs T/T | G/G+A/G vs A/A     | A/A+A/G vs G/G | T/T+C/T vs C/C      | C/C+C/T vs T/T |
| Деформация миокарда левого предсердия, фаза | резервуарная   | Стьюдента               | 0.113              | 0.786          | 0.113              | 0.512          | 0.137               | 0.732          |
|   | конduitная     | Манна-Уитни             | 0.700              | 0.028          | 0.700              | 0.015          | 0.650               | 0.083          |
|   | контрактильная | Манна-Уитни             | 0.474              | 0.024          | 0.474              | 0.044          | 0.404               | 0.037          |
| Объем левого желудочка                      |                | Манна-Уитни             | 0.075              | 0.515          | 0.075              | 0.515          | 0.055               | 0.677          |
| Толщина межжелудочковой перегородки         |                | Манна-Уитни             | 0.017              | 0.625          | 0.017              | 0.669          | 0.058               | 0.175          |
| Задняя стенка левого желудочка              |                | Манна-Уитни             | 0.089              | 0.664          | 0.089              | 0.672          | 0.169               | 0.407          |
| Фракция выброса                             |                | Манна-Уитни             | 0.424              | 0.147          | 0.424              | 0.116          | 0.491               | 0.309          |

Для полиморфизмов rs1104859 и rs3729547 была выявлена статистически значимая ассоциация с толщиной межжелудочковой перегородки и уровнями деформации миокарда левого предсердия в конduitную и контрактильную фазы. Наблюдаются тенденции к связи с объемом левого желудочка и толщиной задней стенки левого желудочка.

Для полиморфизма rs10920184 показана значимая ассоциация с более выраженной деформацией миокарда в контрактильную фазу. Наблюдаются тенденции к связи полиморфизма с выраженностью деформации миокарда левого предсердия, а также с объемом левого желудочка и толщиной межжелудочковой перегородки



## Заключение

Полученные в результате проведенного генотипирования частоты аллелей полиморфных вариантов в гене *TNNT2* у пациентов с артериальной гипертензией в целом соотносятся с наблюдаемыми в популяции.

Распределение частот генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга.

Для полиморфизмов rs1104859 и rs3729547 была выявлена статистически значимая ассоциация гетеро- и гомозиготного носительства минорных аллелей с меньшей толщиной межжелудочковой перегородки.

Гомозиготное носительство редких аллелей этих полиморфизмов значимо ассоциировано с меньшей деформацией миокарда в кондуктивную фазу деформации миокарда левого предсердия и с большей в контрактильную фазу. Гомозиготы по редкому аллелю rs10920184 статистически значимо ассоциированы с более выраженной деформацией миокарда в контрактильную фазу.

Выявленные ассоциации позволяют предполагать потенциал использования исследованных локусов в прогнозировании течения артериальной гипертензии у пациентов, работающих вахтовым методом в Арктике