



О.О. Сакович, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменюк

УСПАДКУВАННЯ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНОТИПІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II 1-ГО ТИПУ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: поліморфізм гена ангіотензину II, гіпертонічна хвороба, фактори ризику.

Ключевые слова: полиморфизм гена ангиотензина II, гипертоническая болезнь, факторы риска.

Key words: angiotensin's II gene polymorphism, hypertension, risk factors.

Вивчено особливості структурної організації гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та взаємопов'язані з ними фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок післяменопаузального віку (n=100), хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадій. У дослідження включено осіб, які мешкають у Вінницькій області. Генотипування гена рецептора ангіотензину II 1-го типу проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Успадкування генотипів АС, СС зазначеного гена у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою асоціюється з наявністю обтяженої спадковості за гіпертонічною хворобою, а АА – з більшою величиною індексу маси тіла.

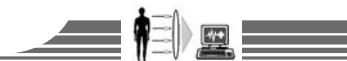
Изучены особенности структурной организации гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и взаимосвязанные с ними факторы риска развития гипертонической болезни у женщин постменопаузального возраста (n = 100), больных гипертонической болезнью II и III стадий. В исследование включены лица, проживающие в Винницкой области. Генотипирование гена рецептора ангиотензина II 1-го типа проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Наследование генотипов АС, СС указанного гена у женщин постменопаузального возраста с гипертонической болезнью ассоциируется с наличием отягощенной наследственности по гипертонической болезни, а АА – с большей величиной индекса массы тела.

The paper studied the structural organization of the gene of angiotensin II receptor 1 type and are interconnected with their risk factors for hypertension in post-menopausal's age women (n = 100), patients with hypertension stage II and III who live in Vinnitsa region. Genotyping of the angiotensin II receptor gene 1-type was performed by polymerase chain reaction. Inheritance genotypes АС, СС specified gene in women with post-menopausal's age with essential hypertension presence is associated with hereditary burdened by the presence of hypertension. Inheritance of the genotype АА is associated with higher body mass index in women with post-menopausal's age with essential hypertension.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є надзвичайно актуальною та важливою проблемою сучасної медицини. Зазначену патологію вважають неінфекційною епідемією ХХ ст. ГХ належить до захворювань, для яких надзвичайно характерна спадкова схильність, що має полігенний характер. Вважається, що саме генетичні фактори певною мірою зумовлюють гіпертензивну відповідь на дію факторів зовнішнього середовища та сприяють потенціюванню багатьох патогенетичних механізмів, що визначають розвиток ГХ. Однією з найважливіших систем, що бере участь у регуляції артеріального тиску (АТ), є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), що відіграє провідну роль у підтриманні гомеостазу, зокрема, у регуляції судинного тонуусу, роботи серця, рівня артеріального тиску, тому її дисфункція є однією з причин розвитку гіпертонічної хвороби. Одним із головних чинників змін функціональної активності РААС є поліморфізм генів, що беруть участь в активації окремих компонентів РААС, зокрема ангіотензину II (АТ-II) – її основного ефекторного гормону [2]. Оскільки основні ефекти АТ-II реалізуються через стимуляцію рецепторів АТ-II 1-го типу (АТ1-Р), тому інтерес дослідників прикутий саме до поліморфізму гена АТ1-Р А1166С, що полягає в заміні в положенні 1166 основи аденіну на цитозин, оскільки саме цей поліморфізм пов'язують з варіабельністю функціональної активності рецептора АТ1-Р, що сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, та, зокрема, гіпертонічної хвороби

[5–7]. Особливо високі темпи зростання захворюваності на ГХ у жінок спостерігається в післяменопаузальному віці, що пов'язано з прискореним розвитком дисфункції ендотелію судин, яка лежить в основі виникнення ГХ, зміною балансу вазоконстрикторів і вазодилаторів, що зумовлено природною зупинкою вироблення естрогенів. Не менше значення у виникненні ГХ мають і такі фактори ризику, як обтяжена спадковість за ГХ та ожиріння.

Нині проведено численні дослідження взаємозв'язку успадкування генотипів гену АТ1-Р і розвитком ГХ, формуванням таких її ускладнень, як хронічна серцева недостатність. Так, в Україні І.П. Кайдашев і співавт. показали наявність асоціації носійства алелі С у хворих на гіпертонічну хворобу [3]. Дослідження, проведені у Дніпропетровську, показали зв'язок між успадкуванням алелі С гена АТ1-Р та алелі І гена АПФ з несприятливими типами ремодельовання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу [1]. На Вінниччині встановлено зв'язок між успадкуванням генотипів АС і СС та розвитком ГХ і такого її ускладнення, як ХСН серед чоловіків зрілого віку, мешканців Вінницької області [2]. Під час дослідження частоти успадкування різних генотипів АТ1-Р у чоловіків молодого віку, які мешкають в Одеській області, виявлено асоціацію між успадкуванням генотипів АС і СС та збільшенням рівня систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [4]. Однак у більшості досліджень не враховано наявність таких



факторів ризику, як обтяжена спадковість за ГХ та величина індексу маси тіла (ІМТ) у жінок післяменопаузального віку, залежно від успадкування гена АТ1-Р.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення взаємозв'язку структурної організації гена АТ1-Р і таких факторів ризику розвитку гіпертонічної хвороби, як обтяжена спадковість і величина ІМТ у жінок післяменопаузального віку, мешканок Вінницької області, які хворіють на неускладнену гіпертонічну хворобу ІІ та ГХ, ускладнену ХСН ІІА ст.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 жінок, мешканок м. Вінниці та Вінницької області, хворих на ГХ: 50 хворих на ГХ ІІ стадії та 50 осіб з ГХ ІІІ стадії (ускладненою ХСН ІІА ст.). Середній вік обстежених складає $56,98 \pm 0,36$ років. Контрольна група сформована з 80 жінок без ознак серцево-судинних захворювань в анамнезі й на момент дослідження, середній вік пацієнтів цієї групи – $57,49 \pm 0,48$ років та достовірно не відрізняється від осіб, які ввійшли в основну групу дослідження. Враховували наступні критерії виключення з подальшого дослідження: наявність хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функцій нирок і печінки, заздалегідь відомих пацієнтам ендокринних захворювань, хвороб системи крові, наявність симптомів та анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передував виникненню ГХ, відсутність симптоматичної артеріальної гіпертензії. Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, згідно з рекомендаціями ВООЗ (2003) з урахуванням доповнень робочої групи Українського наукового товариства кардіологів (2004), ESH/ESH (2007).

Для визначення алелей поліморфної ділянки (А1166С) гена АТ1-Р використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Генотипування гена АТ1-Р проводили спільно з Центральною науково-дослідною лабораторією ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава). Для визначення алелей поліморфної ділянки (А1166С) гена АТ1-Р проводили виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові.

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0. Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівняльному аналізі розподілу частот генотипів та алелей гена АТ1-Р встановлено, що у хворих на ГХ генотип АС трапляється частіше, ніж у практично здорових осіб, проте при порівнянні розподілу частот генотипів та алелей серед хворих на ГХ ІІ та ІІІ стадії не виявлено достовірних розбіжностей. У хворих на ГХ ІІІ стадію успадкування генотипу СС виявлено частіше, ніж у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу. Генотип АА у пацієток з неускладненою гіпертонічною хворобою трапляється в 1,4 рази

рідше, ніж у здорових осіб, а у хворих на ГХ ІІІ стадії – у 1,9. Також у хворих на ГХ з ознаками хронічної серцевої недостатності генотип АА виявляється в 1,35 рази рідше, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії. Розподіл частот генотипів гена АТ1-Р серед хворих на ГХ у порівнянні з практично здоровими мешканками Вінницької області наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів гена АТ1-Р серед жінок, мешканок Вінницької області (%), хворих на ГХ

Групи	Генотип АА (n=94)	Генотип АС (n=71)	Генотип СС (n=15)	p≤0,05
Здорові (n=80)	67,5% (n=54)	27,5% (n=22)	5% (n=4)	$p_{AA-AC} \leq 0,05$ $p_{AA-CC} \leq 0,05$
Хворі на ГХ ІІ стадії (n=50)	46% (n=23)	50% (n=25)	4% (2)	-
Хворі на ГХ, ускладнену ХСН ІІА ст. (n=50)	34% (n=17)	48% (n=24)	18% (9)	$p_{AC-CC} \leq 0,05$
p≤0,05	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$	-	-	

Оскільки ГХ є однією з ланок кардіоваскулярного континууму, що являє собою безперервний розвиток серцево-судинної патології, від факторів кардіоваскулярного ризику до смерті від ускладнень цієї патології, одним з яких є хронічна серцева недостатність, а успадкування певного генотипу гена рецептора ангіотензину ІІ 1-го типу є одним із чинників виникнення даного захворювання, доцільним став аналіз розподілу різних генотипів АТ1-Р у жінок післяменопаузального віку, залежно від наявності у них таких факторів кардіоваскулярного ризику, як наявність або відсутність обтяженої спадковості щодо артеріальної гіпертензії (наявність ГХ у одного або обох батьків) та ожиріння. Серед практично здорових жінок обтяжена спадковість стосовно гіпертонічної хвороби, за даними анамнезу, виявлена у 20 осіб, що складає 25%, відсутність даного фактору ризику виявлена достовірно частіше у 60 (85%) жінок ($p \leq 0,01$). При порівнянні частот розподілу генотипів АТ1-Р у практично здорових жінок післяменопаузального віку з обтяженою спадковістю за ГХ отримано достовірні відмінності між носіями генотипів АА і СС ($p_{AA-CC} \leq 0,05$). Розподіл частот генотипів АТ1-Р серед практично здорових жінок післяменопаузального віку з наявністю обтяженої спадковості за гіпертонічною хворобою наведено в таблиці 2.

Серед хворих на ГХ жінок обтяжена спадковість стосовно гіпертонічної хвороби, за даними анамнезу, виявлена у 83 хворих (83%), зокрема у 36 (72%) пацієток з ГХ ІІ стадії та у 47 (94%) хворих на ГХ ІІІ стадії. При порівнянні частот розподілу генотипів АТ1-Р у хворих на ГХ з обтяженою спадковістю за ГХ виявлено достовірні відмінності між носіями генотипів АА і АС ($p_{AA-AC} \leq 0,05$) та АС і СС ($p_{AC-CC} \leq 0,05$). У цих хворих найчастіше виявляли генотип АС.



Таблиця 2

Розподіл частот генотипів АТ1-Р серед практично здорових жінок післяменопаузального віку з обтяженою спадковістю за гіпертонічною хворобою

Група	Носії генотипу АА	Носії генотипу АС	Носії генотипу СС	р
Особи з обтяженою спадковістю (n=20)	60,00% (n=12)	35,00% (n=7)	5,00% (n=1)	$p_{AA-AC} > 0,05$ $p_{AA-CC} \leq 0,05$ $p_{AC-CC} > 0,05$
Особи без обтяженої спадковості (n=60)	70,00% (n=42)	25,00% (n=15)	5,00% (n=3)	$p_{AA-AC} \leq 0,05$ $p_{AA-CC} \leq 0,05$ $p_{AC-CC} > 0,05$
$p \leq 0,05$	$p_{AAобрт.спадк.-AA\ необт.спадк} < 0,01$	$p_{АСобрт.спадк.-АС\ необт.спадк} > 0,05$	$p_{ССобрт.спадк.-СС\ необт.спадк} > 0,05$	

Таблиця 3

Розподіл частот генотипів АТ1-Р у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності обтяженої спадковості за гіпертонічною хворобою

Група	Носії генотипу АА	Носії генотипу АС	Носії генотипу СС	р
Особи з обтяженою спадковістю (n=83)	32,53% (n=27)	55,42% (n=46)	12,05% (n=10)	$p_{AA-AC} \leq 0,05$ $p_{AA-CC} > 0,05$ $p_{AC-CC} \leq 0,05$
Особи без обтяженої спадковості (n=17)	76,47% (n=13)	17,65% (n=3)	5,88% (n=1)	$p_{AA-AC} \leq 0,05$ $p_{AA-CC} \leq 0,05$
р	$p_{AAобрт.спадк.-AA\ необт.спадк} < 0,05$	$p_{АСобрт.спадк.-АС\ необт.спадк} < 0,05$	$p_{ССобрт.спадк.-СС\ необт.спадк} < 0,05$	

У пацієнок з відсутністю даного фактору ризику також отримано достовірні відмінності між носіями генотипів АА і АС ($p_{AA-AC} \leq 0,05$) та АА і СС ($p_{AA-CC} \leq 0,05$), але, на відміну від осіб з обтяженою спадковістю зі ГХ, найчастіше виявлявся генотип АА. Розподіл частот генотипів АТ1-Р серед хворих на ГХ II–III стадій з наявністю обтяженої спадковості за ГХ наведено в таблиці 3.

При подальшому вивченні розподілу генотипів гену АТ1-Р у осіб контрольної групи дослідження залежно від величини ІМТ та, відповідно, відсутності чи наявності ожиріння виявлено, що серед практично здорових жінок у 42 (52,50%) осіб за величиною індексу маси тіла визначено надмірну вагу, у 5 (6,25%) – ожиріння та лише у 33 (41,25%) – нормальну масу тіла. Середні величини ІМТ у практично здорових жінок-носіїв генотипу АА становив $25,37 \pm 0,39$ кг/м², АС – $26,95 \pm 0,39$ кг/м², СС – $26,92 \pm 1,30$ кг/м² ($p_{AA-AC} \leq 0,05$).

При вивченні розподілу генотипів гену АТ1-Р у пацієнок з наявністю гіпертонічної хвороби II та III стадій залежності від наявності ожиріння виявлено, що величина ІМТ у хворих на ГХ є достовірно вищою, ніж у практично здорових жінок і складає відповідно $24,48 \pm 0,37$ та $25,88 \pm 0,30$ кг/м² ($p < 0,01$). Зокрема, серед жінок, які страждають на ГХ різних стадій, у 43 (43%) осіб за величиною індексу маси тіла встановлено ожиріння, 32 особи (32%) мали надмірну вагу, 25 (25%) – нор-

мальну масу тіла. На відміну від практично здорових жінок, найвищий показник ІМТ у хворих на ГХ виявлено у носіїв генотипу АА: середні величини ІМТ у хворих на ГХ носіїв генотипу АА становлять $27,91 \pm 0,62$ кг/м², АС – $27,57 \pm 0,46$ кг/м², СС – $25,54 \pm 1,33$ кг/м² ($p_{AA-CC} \leq 0,05$) (табл. 4)

Отримані результати можуть свідчити про відсутність взаємозв'язку між успадкуванням поліморфних генотипів гену АТ1-Р і величиною ІМТ у практично здорових жінок післяменопаузального віку, а у жінок післяменопаузального віку, хворих на ГХ, успадкування саме генотипу АА асоціюється з більшими показниками ІМТ.

ВИСНОВКИ

Найбільшу частоту носійства генотипу АА гена АТ1-Р зареєстровано у осіб контрольної групи, генотипу АС – у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу II стадії, а СС – у пацієнок з гіпертонічною хворобою, ускладненою ХСН ІІА стадії.

Успадкування генотипів АС і СС гена АТ1-Р є одним із факторів, завдяки яким реалізується успадкована обтяженість стосовно гіпертонічної хвороби: серед жінок-носіїв генотипів з наявністю алелі С-АС та СС виявлено достовірно більше осіб з обтяженою спадковістю за гіпертонічною хворобою. Водночас успадкування генотипу АА асоціюється з відсутністю обтяженої спадковості за ГХ у жінок післямено-

Таблиця 4

Показники ІМТ залежно від генотипу гену АТ1-Р у практично здорових жінок і хворих на гіпертонічну хворобу (кг/м², M±m)

Група	Носії генотипу АА	Носії генотипу АС	Носії генотипу СС	$p \leq 0,05$
Практично здорові жінки (n=80)	$25,37 \pm 0,39$	$26,95 \pm 0,39$	$26,92 \pm 1,30$	-
Хворі на ГХ II-III стадій (n=100)	$27,91 \pm 0,62$	$27,57 \pm 0,46$	$25,54 \pm 1,33$	$p_{AA-CC} \leq 0,05$
$p \leq 0,05$	$p_{2-1} < 0,01$	-	-	
$p \leq 0,05$	$p_{АС\ хв.-AA\ здор.} < 0,01$			



паузального віку, мешканок Вінницької області, як практично здорових, так і хворих на гіпертонічну хворобу II–III стадій.

Успадкування генотипу AA гена AT1-R жінками післяменопаузального віку, мешканок Вінниччини, асоціюється з більшою величиною ІМТ у хворих на ГХ, однак не встановлено асоціації між успадкуванням генотипів гена AT1-R і величиною ІМТ у практично здорових жінок аналогічного віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Украинский кардиологический журнал. – 2008. – №2. – С. 37–43.
2. Жебель В.М. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О. Гефтер, О.Л. Бланар, І.К. Палій, О.К. Шевчук // Артериальная гипертензия. – 2009. – №1 (3). – С. 24–29.
3. Кайдашев И.П. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа связан с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / И.П. Кайдашев, Л.Г. Савченко, М.С. Расин // Материали XV з'їзду терапевтів. – К., 2004. – С. 171–172.
4. Тихонова С.А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина II 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С.А. Тихонова // УТЖ. – 2008. – №3. – С. 61–66.
5. Benetos A. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effect of perindopril and nitredipin on arterial stiffness in hypertensive individuals / A. Benetos, F. Cambien, S. Gautier // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 1081–1084.
6. Bonnardeaux A. Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeynemaier et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.
7. Wang W.Y. Assotiation of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension / W.Y. Wang, R.Y. Zee, B.J. Morris // Clin. Genet. – 1997. – Vol. 51. – P. 31–34.

Відомості про авторів:

Сакович О.О., аспірант каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Жебель В.М., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Гуменюк А.Ф., к. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Адреса для листування:

Сакович Олена Олександрівна. 21036, м. Вінниця, вул. 40-річчя Перемоги, 50, кв. 144.

Тел.: (098) 269 69 59.

E-mail: elena.sakovich@mail.ru