УДК 575.113:616.12-008.331.1+616.12-005

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА AGT 174 (C > T) НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИБС

[1]Котловский М.Ю., [1]Котловская О.С., [1]Кириченко Д.С., [2]Говорун В.М., [1]Гитлина А.Г., [1]Шестакова Л.А., [1] Котловский Ю.В.

[1]ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Красноярск, e-mail: csrl.ok@gmail.com;
[2]НПО «Литех», Москва

Обследованы мужчины и женщины, здоровые и больные с хронической формой ИБС, с наличием и отсутствием гипертонической болезни в возрасте 45–64 лет. Показана сопряженность генотипов CC и CT гена AGT 174 (C > T) с коллагениндуцируемой агрегацией тромбоцитов, а также ассоциация генотипов CC с более высокой встречаемостью людей с патологией сердца, увеличением тромбоцитарного времени, показателями агрегации выше нормы и нерегулярным питанием. Полученные результаты показывают обусловленность корреляций типом питания, наличием сильной отрицательной корреляции между генотипами и патологией сердца и положительной корреляции средней силы между генотипами и типом питания. Ассоциация генотипа CC с патологией объясняется наличием лиц с нерегулярным питанием, имеющих более низкое содержание ω3 ЖК и более низкий индекс ненасыщенности ЖК плазмы крови.

Ключевые слова: гипертензия, ангиотензиноген, полиморфизм, ишемическая болезнь сердца (ИБС)

INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISM AGT 174 (C > T) OF THE ANGIOTENSINOGEN GENE ON FUNCTION OF SYSTEM OF AN ORGANISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

[1]Kotlovskiy M.U., [1]Kotlovskaya O.S., [1]Kirichenko D.S., [2]Govorun V.M., [1]Gitlina A.G., [1]Shestakova L.A., [1]Kotlovskiy U.V.

[1]Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: csrl.ok@gmail.com;
[2]SIO «Litekh», Moskov

We studied men and women, healthy and sick with chronic coronary artery disease, with and without hypertension at the age of 45–64 years. It is shown conjugation of the genotypes CC and CT of AGT 174 (C > T) with collagen-induced platelet aggregation. CC genotype was more common in people with heart disease. There is an association of genotype CC with higher platelet time, platelet aggregation above normal and with irregular meals. The results show that the type of food is the cause of identifying correlations. There is a strong negative correlation between genotypes and heart disease and a positive correlation of mean force between genotypes and type of food. CC genotype association with pathology due to the presence of persons with irregular meals, with a lower content of ω3 fatty acids and a lower index of unsaturated fatty acids of blood plasma.

Keywords: hypertension, angiotensinogen, polymorphism, coronary artery disease (CAD).

Исследование полиморфизмов ангеотензиногена представляет интерес в связи с его ключевой ролью в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе организма. Поэтому с точки зрения выяснения патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и гипертония, внимание привлекают изменения и реализация изменений именно этого гена. Кроме того, на сегодняшний день достоверно установлено, что развитие данных социально-значимых заболеваний является следствием действия совокупности факторов, взаимосвязь которых и влияние, к сожалению, однозначно не определены. Существует достаточно много исследований этой проблемы как в России, так и зарубежом, однако результаты достаточно противоречивы. Возможно, это связано с разнородностью исследуемых групп либо этническими различиями обследуемых. Есть данные [1, 2], свидетельствующие о наличии связи развития гипертонической болезни и полиморфизма AGT 174 (C > T). В ряде исследований было показано, что развитие артериальной гипертензии (АГ), острого инфаркта миокарда и диабетической нефропатии (синдромная АГ) при сахарном диабете могут иметь общую причину и являются лишь различными проявлениями одного и того же нарушения метаболизма – повышенной активности РАС. [3, 4, 5]. Другие исследователи такой взаимосвязи не наблюдали.

Поэтому **целью** данной работы было выяснение различий в функционировании систем организма в группах людей с разными генотипами гена ангиотензиногена AGT 174 (C > T).

Материалы и методы исследования

Было обследовано 102 человека. Группы относительно здоровых, больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертонию, находились в возрастном интервале от 45 до 64 лет. Больные находились на амбулаторном лечении конкором и аспирином. Для группы относительно здоровых пациентов критериями исключения являлись наличие ИБС, острые заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, наличие сахарного диабета, выраженные нарушения липидного обмена, тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальная гипертония. Критерии исключения групп с ИБС и АГ: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения 3–4 функционального класса, тяжелые нарушения функции печени, почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения. Полиморфизмы исследовали в образцах ДНК, полученных фенол-хлороформной экстракцией из цельной венозной крови.

Анализ SNP (однонуклеотидных полиморфизмов генов) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии. Работа проводилась совместно с НПФ «Литех», г. Москва. Статистическая обработка данных, в том числе таблиц сопряжения, проводили с использованием программного пакета SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Так как ангиотензиноген обусловливает в организме человека основные кардиоваскулярные эффекты, в первую очередь выяснялось сопряжение полиморфизма этого гена с наличием диагноза гипертонической болезни и с уровнем артериального давления. Определение связей проводилось в смешанной группе лиц, имеющих и не имеющих гипертонию. Группа без гипертонии включала в себя 26 здоровых человек и 10 человек без гипертонии, но имеющих хроническую форму ИБС. Отличий по возрасту между обследуемыми группами без (54,00 ± 1,02 года) и с гипертонией (54,48 ± 0,64 года) не было ($p = 0,680$; t-критерий Стьюдента). Отличий по полу между группами без и с гипертонией в возрастном интервале 45–64 лет не было (Критерий Манна–Уитни, $p = 0,118$). Наличие или отсутствие ИБС не влияет ($p = 0,518$ по критерию Мана–Уитни) на распределение генотипов CC, CT, TT, что позволяло выяснять сопряженность AGT 174 (C > T) и диагноза гипертонии в смешанной группе здоровых и больных ИБС. По результатам обследования оценивали сопряженность диагноза гипертонии с генотипом ангиотензиногена (AGT). Так как ожидаемые частоты по генотипу TT были меньше 5 в 33,3 % случаев, мы исследовали сопряжение только 2-х генотипов CC и CT. В группе без гипертонии частота генотипа CC равна 64,5 %, а при наличии гипертонии частота генотипа CC равна 71,2 %, то есть различие между группами по первой гомозиготе незначительно. Та же закономерность отмечалась и для гетерозиготы, где генотип CT встречался в 35,5 % случаев в группе без гипертонии, а с гипертонией частота встречаемости составила 28,8 % (табл. 1). Статистические исследования подтвердили отсутствие сопряженности ($p = 0,516$ для χ^2, $p = 0,682$ для поправки на непрерывность, $p = 0,518$ для отношения правдоподобия, $p = 0,633$ для критерия Фишера). Было показано отсутствие значимых различий в частоте полиморфизмов при наличии и отсутствии диагноза гипертонической болезни.

Таблица 1

Сопряженность полиморфизма ангиотензина AGT 174 (C > T) и гипертонической болезни (ГБ) у мужчин и женщин, здоровых и больных хронической формой ИБС, в возрасте 45–64 лет

			Полиморфизм AGT 174 (C > T)		Итого
			1-CC	2-CT	
Гипертоническая болезнь 1 – нет; 4 – третьей степени.	1	Частота	20	11	31
		Ожидаемая частота	21,4	9,6	31,0
		% генотипов при отсутствии ГБ	64,5 %	35,5 %	100,0 %
	4	Частота	42	17	59
		Ожидаемая частота	40,6	18,4	59,0
		% генотипов при ГБ третьей степени.	71,2 %	28,8 %	100,0 %

Не отмечалось сопряжения между генотипами CC, CT и систолическим давлением ($p = 0,184$ для χ^2, $p = 0,276$ для поправки на непрерывность, $p = 0,185$ для отношения правдоподобия, $p = 0,235$ для критерия Фишера). Отсутствие сопряженности между

полиморфизмами AGT (C > T) и систолическим АД объясняется нормализацией систолического АД у 47,6 % гипертоников при амбулаторном лечении конкором. Отсутствие сопряжения AGT (C > T) отмечалось и для диастолического давления ($p = 0,436$ для χ^2, $p = 0,566$ для поправки на непрерывность, $p = 0,436$ для отношения правдоподобия, $p = 0,488$ для критерия Фишера). Этот результат является следствием нормализации диастолического АД у 38,3 % гипертоников при амбулаторном лечении конкором.

Полученные результаты показывали закономерное отсутствие сопряженности между генотипами CC, CT, систолическим и диастолическим АД, обусловленное приемом конкора, однако сопряженность между полиморфизмами AGT (C > T) CC, CT и диагнозом гипертонии у мужчин и женщин больных хронической формой ИБС в возрастной группе 45–64 лет отсутствовала. Отсутствие сопряженности могло объясняться малым количеством TT генотипов в исследуемых нами группах или проявлениеми эффектов генотипов через другие. Поэтому мы обнаруживали их влияние на другие функции систем организма.

Отмечено сопряжение между этими генотипами и коллагениндуцируемоцй агрегацией тромбоцитов (КИАТ). При нормальной КИАТ частоты генотипов CC (57,6 %) и CT (42,4 %) были в 1,5 раза меньше и в 2,5 раза больше, чем соответствующие генотипы CC (83,3 %) и CT (16,7 %) при повышенной КИАТ (табл. 2). Данные по наличию связей между переменными подтверждались статистически ($p = 0,018$ для χ^2, $p = 0,037$ для поправки на непрерывность, $p = 0,017$ для отношения правдоподобия, $p = 0,032$ и $p = 0,018$ для критерия Фишера, $p = 0,023$ для критерия Мак Немара). Связь линейная ($p = 0,009$), обратная, симметричная , средней силы (γ К = –0,573; $p = 0,015$).

Таблица 2

Сопряженность полиморфизма ангиотензиногена AGT 174 (C > T) и коллагениндуцируемой агрегрегации (КИАТ) тромбоцитов среди мужчин и женщин, здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертонию, в возрасте 45–64 лет

			Полиморфизм AGT (C > T)		Итого
			CC	CT	
КИАТ 1 – норма 2 – выше нормы	1	Частота	19	14	33
		Ожидаемая частота	23,4	9,6	33,0
		Процент генотипов при нормальной агрегации тромбоцитов	57,6 %	42,4 %	100,0 %
		Остаток	-4,4	4,4	
	2	Частота	30	6	36
		Ожидаемая частота	25,6	10,4	36,0
		Процент генотипов при повышенной агрегации тромбоцитов	83,3 %	16,7 %	100,0 %

Примечание. Коллагениндуцируемая агрегация тромбоцитов (КИАТ) измерялась в номинальных единицах: 1 – норма, 2 – выше нормы (норма – 40–60 %).

В аналогичных группах выявлена ассоциация гомозигот CC с наличием патологии сердца ($p = 0,044$), увеличением тромбинового времени ($p = 0,045$), повышенной КИАТ ($p = 0,019$) и нерегулярным питанием ($p = 0,035$). Ассоциация же гетерозигот CT имела обратную, по сравнению с гомозиготами, зависимость (табл. 3).

Таблица 3

Функциональная активность органов и систем организма мужчин и женщин, здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте от 45 до 64 лет в зависимости от генотипов (CC) и (CT) Ангиотензиногена AGT 174 (C > T).

Тип генотипа	Патология сердца (ранги)	ТВ (М ± м)	КИАТ (ранги)	Тип питания (ранги)
CC	41,06	17,77 ± 0,21	38,12	7,88(а)
CT	32,23*	17,01 ± 0,29*	27,35*	13,70(б)*

Примечания: Изменения в сердце по данным ЭХФКГ: 1 – отсутствие изменений; 2 – наличие патологии. Тромбиновое время (ТВ) измерялось в секундах (Норма 15–20 с). Коллагениндуцируемая агрегация тромбоцитов (КИАТ): 1 – норма; 2 – выше нормы (норма – 40–60 %). Тип

питания измерялся в ед 1-(а) – нерегулярное, 2-(б) – регулярное без употребления избытка жира). Звездочкой * отмечена достоверность нижних показателей по отношению к верхним $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена для ТВ по критерию Стьюдента, для остальных показателей по критерию Манна–Уитни.

Исследование взаимосвязи между гипертонической болезнью, патологией сердца, тромбиновым временем, коллагениндуцируемой агрегацией тромбоцитов (не ингибируемой аспирином) и типом питания показало наличие отрицательной слабой корреляции по Спирмену между диагнозом гипертонической болезни и тромбиновым временем (к = –0,281, $p = 0,02$) и положительной средней силы между диагнозом гипертонической болезни и патологией сердца (к = 0,514, $p = 0,01$). Генотипы СС и СТ коррелировали с патологией сердца (к = –0,232; $p = 0,043$), коллагениндуцируемой агрегацией тромбоцитов (к = –0,284, $p = 0,018$) и типом питания (к = 0,614, $p = 0,007$). Подсчет частных корреляций, в которых в качестве контролирующей переменной используется тип питания, показывает исчезновение всех корреляций и появление более сильной корреляции между патологией сердца и генотипами СС и СТ (к = –0,734, $p = 0,016$).

Таким образом, тип питания коррелирует с насыщенной гексадекановой жирной кислотой (ЖК) (к = 0,591, $p = 0,01$), суммой насыщенных ЖК (к = 0,59, $p = 0,01$) и суммой ω3 ЖК (к = 0,522, $p = 0,026$). Люди с нерегулярным питанием имеют в плазме крови меньшую сумму ω3 ЖК (252,7 ± 9,2) и меньший индекс ненасыщенности ЖК (229,3 ± 8,2) по сравнению с людьми, питающимися регулярно и без избытка жира в диете, которые имеют более высокие сумму ω3 ЖК (296,6 ± 16,9; $p = 0,013$) и индекс ненасыщенности ЖК (282,9 ± 20,8; $p = 0,02$).

Заключение

Установлена сильная отрицательная корреляция между генотипами и патологией сердца (к = –0,734, $p = 0,016$) и средняя положительная корреляция между генотипом и типом питания (к = 0,614, $p = 0,007$). Ассоциация носителей генотипа СС с патологией сердца объясняется большей частотой среди них людей, питающихся нерегулярно, которая коррелирует с гексадекановой ЖК (к = –0,591, $p = 0,01$), суммой насыщенных ЖК (к = –0,568, $p = 0,014$), суммой ненасыщенных ЖК (к = 0,591, $p = 0,01$), индексом ненасыщенности и суммой ω3 ЖК (к = 0,522, $p = 0,026$). Люди с нерегулярным питанием имеют в плазме крови меньшее значение суммы ω3 и меньший индекс ненасыщенности ЖК, по сравнению с людьми, питающимися регулярно, без избытка жира в употребляемой пище.

Список литературы

1. Камалетдинова Г.Я. Роль генетических факторов в развитии гипертонической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1998. – 21 с.

2. Caulfield M., Lavender P., Farral M., Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // N. Engl. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.

3. Jenempitre X, Soubtier F., Kotelevstsev Y.V. Molecular basis of human hypertension: role of angiorensinogen // Cell. – 1992. – Vol. 71. – P. 169–180.

4. Marre M., Jeunemaitre X., Gallois J. Contribution of genetic polymorphism in renin-angioptensin system to the development of renal complication in insulindependent diabetes // J. Clin. Jnvest. – 1997. – Vol. 99, №7. – P. 1585–1595.

5. Reaven G.M. Role of abdominalities in carbohydrate and lipoprotein mechanism in the pathogenesis and clinical course of hypertension // J. Cardoivasc. Pharmacol. – 1990. – Vol. 15, Supp.5. – P. 4–5.

References

1. Kamaletdinova G.Ya. *The role of genetic factors in the development of hypertension: Absract of dissertation*. Ufa, 1998. 21 p.

2. Caulfield M., Lavender P., Farral M. *Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension* – N. Engl. Med. 1994. Vol. 330. pp. 1629–1633.

3. Jenempitre X, Soubtier F., *Kotelevstsev Y.V. Molecular basis of human hypertension: role of angiorensinogen – Cell.* 1992. Vol.71, pp. 169–180.

4. Marre M., Jeunemaitre X., Gallois J. *Contribution of genetic polymorphism in renin-angioptensin system to the development of renal complication in insulindependent diabetes – J. Clin. Jnvest*. – 1997. Vol. 99. no. 7. pp. 1585–1595.

5. Reaven G.M. *Role of abdominalities in carbohydrate and lipoprotein mechanism in the pathogenesis and clinical course of hypertension – J. Cardoivasc. Pharmacol*. 1990. Vol. 15. Supp. 5. pp.4–5.

Рецензенты:

Смирнова О.В., д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии и аллергологии НИИ медицинских проблем Севера СЩ РАМН, г. Красноярск;

Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, врач кардиолог профессорской клиники, отделения кардиологии, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 11.04.2012.