

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК КОМПОНЕНТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*В.Н. Сорокина, Т.А. Чак, Е.А. Павлющук, С.Э. Огурцова, Ю.С. Теплоухова, В.Ю. Афонин,
А.В. Хапалюк*

*Белорусский государственный медицинский университет,
Институт биоорганической химии НАН Беларуси*

Введение. Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – полиэтиологичное заболевание, которое является следствием взаимодействия многих факторов: генетических, хронического стресса и гиподинамии, избыточной массы тела, вредных привычек [4]. Все чаще в настоящее время ЭАГ рассматривают в контексте метаболического синдрома (МС), который помимо повышенного артериального давления включает увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, приводящие к развитию нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов. Это связано с тем, что изолированная эссенциальная АГ встречается только в 8% случаев, чаще сочетаясь с одним, двумя и более факторами кардиоваскулярного риска. Например, в 20–22% случаев АГ сочетается с гиперлипидемией (преимущественно гиперхолестеринемией), в 30% случаях — с гиперлипидемией и избыточной массой тела (или ожирением), тогда как у 32% пациентов имеются АГ, дислипидемия, ожирение и различные нарушения углеводного обмена [1,6].

На течение и прогноз АГ оказывают влияние различные контролируемые и неконтролируемые факторы. К первым, например, с большой долей вероятности можно отнести приверженность пациента к лечению, т.е. четкое выполнение рекомендаций врача по изменению образа жизни и регулярному приему лекарственных препаратов. К сожалению, ко второй группе неконтролируемых факторов риска развития и течения АГ относится генетическая предрасположенность. В настоящее время генетическая природа АГ не подлежит сомнению. К тому же, было показано, что и АГ, и другие компоненты метаболического синдрома наследуются полигенно.

Гены-кандидаты, ответственные за развитие любой патологии, выбираются чаще всего эмпирически, опираясь на метаболические пути, являющиеся звеньями патогенеза заболевания. Спектр генов-кандидатов АГ достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. К наиболее изученным генам-кандидатам АГ относят гены REN (ген ренина), ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора 1 типа к ангиотензину II), AGTR2 (ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II), BKBR2 (ген брадикининового рецептора 2 типа), ADRB1 (ген β 1-адренорецептора), ADRB2 (ген β 2-адренорецептора), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NOS3 (ген NO-синтазы 3 типа)[3,5].

Выделены наиболее значимые гены, обуславливающие полиморфизм регуляторных ферментативных систем при эссенциальной АГ. Экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, гипертрофией левого желудочка, электрокардиографическими изменениями, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий. Генетически детерминированный полиморфизм α - и β -адренорецепторов обуславливает дисбаланс вегетативной нервной системы, способствует формированию нарушений липидного и углеводного обмена [2].

Одним из ведущих генов-кандидатов артериальной гипертензии является ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В 1990 г. обнаружен I/D полиморфизм гена АПФ (хромосома 17q23) в 16-м интроне 287-й пары нуклеотидов. I/D полиморфизм тесно связан с уровнем АПФ в плазме крови, который более высок при DD генотипе (в 2 раза по сравнению с II генотипом).

Ген рецептора 1 к ангиотензину II (AGTR1) локализован на длинном плече 3-й хромосомы (3q21-3q25). Ген AGTR1 и его аллель 1166C являются факторами, предрасполагающими к развитию гипертрофии левого желудочка. Существует взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ и AC полиморфизма AGTR1-типа с уровнем АД (более высок при DD и CC аллелях изучаемых генов).

Физиологически значимыми являются полиморфизмы гена AGTM235T и T174M, наличие которых приводит к существенному повышению уровня ангиотензиногена в плазме, что вызывает увеличение содержания ангиотензина II. Ген ренина (REN) находится на длинном плече 1-й хромосомы, в локусе 1q32. Отмечается наличие взаимосвязи между уровнем АД и полиморфизмом MboI (замена G>A), где частота генотипа A/A ассоциирована с группой пациентов с повышенным АД.

В задачи нашего исследования входило изучение полиморфизма генов при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Объектом исследования явились пациенты мужского пола, которые находились на лечении в Республиканском госпитале МВД РБ, страдающие АГ и (или) МС. Объем выборки составил 73 пациента в возрасте от 33 до 67 лет. Все обследуемые были разделены на 2 группы. 1 группу составили пациенты с АГ (средний возраст $47,8 \pm 8,7$ лет), 2 — пациенты с МС (средний возраст $47,7 \pm 9,2$ лет). Материалом для исследования являлась венозная кровь испытуемых пациентов. Определение полиморфизма генов проводилось методом амплификации участка ДНК с использованием полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Statistica for Windows 6.0. и Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. В исследуемых группах наблюдалось следующее распределение генотипов.

По гену ACE в обеих группах не было получено статистически достоверных различий. Полиморфизм генов распределился следующим образом: патологический вариант гена ACE D/D в группе с АГ наблюдался в 29,41% случаев, а в группе с МС — в 36,36%. Нормальный полиморфизм гена ACE I/I в 1-й группе составил 27,45% случаев, а во 2-й группе — 31,82%. Остальные случаи составили промежуточные варианты полиморфизма гена ACE I/D. Анализ полиморфизма гена MTHFR показал меньший процент встречаемости патологического варианта гена MTHFR T/T: в 1-й группе — 13,73% случаев, во 2-й группе — 9,09%. Нормальный полиморфизм гена MTHFR C/C составил в группе с АГ 47,06%, в группе с МС — 54,55%. Остальные случаи составили промежуточные варианты полиморфизма гена MTHFR C/T (36,48% случаев по всей выборке).

Полиморфизм гена ренина (REN) в исследуемых группах распределился в следующих соотношениях: вариант G/G, являющийся нормальным, в группах пациентов с АГ и МС встречался в 45,10% и 59,09% случаев соответственно. Патологический полиморфизм A/A достоверно не различался в обеих группах и составил 10,80% в 1-й группе и 13,64% во 2-й группе. Промежуточные варианты гена RENG/A встречались в 43,14% случаев в группе пациентов с АГ и 27,27% в группе с МС.

При исследовании гена AGT наиболее частым полиморфизмом была переходная форма M/T, которая составила 66,67% и 63,64% в группах обследуемых с АГ и МС соответственно. Нормальные и патологические варианты полиморфизма гена AGT встречались значительно реже: M/M - 11,6% в 1-й группе и 22,73% во 2-й группе; T/T — 17,65% и 9,09% соответственно.

Достоверно значимые отличия между двумя исследуемыми группами были получены только по полиморфизму гена AGTR 1.

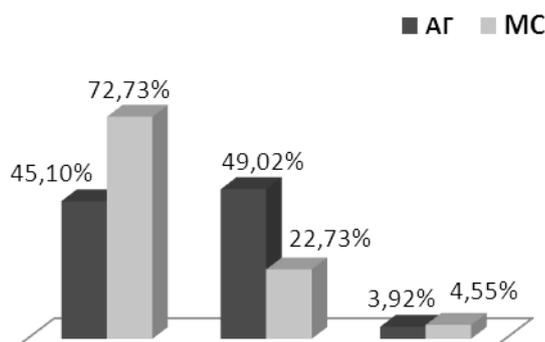


Рис. Распределение полиморфизма гена AGTR1

Как видно из представленной диаграммы, в группе с МС нормальный вариант гена AGTR1 A/A встречался чаще, чем в группе пациентов с АГ ($p < 0,05$). Обратное соотношение было для полиморфизма A/C, который встречался чаще в группе пациентов с АГ ($p < 0,05$). В обеих исследуемых группах выявлен низкий процент патологического варианта гена AGTR1 C/C.

Выводы. Таким образом, пациенты с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией имеют различие в генотипе по полиморфизму гена AGTR1.

FEATURES OF INHERITANCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AS A COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME IN THE POPULATION OF BELARUS

V. Sorokina, T. Chak, E. Pavluschik, S. Ogurtsova, U. Teploukhova, V. Afonin, A. Hapaluk

This article demonstrates results of analysis of genetic polymorphism ACE, MTHFR, REN, AGTR1, AGT in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome.

Литература.

1. Коваль, С.Н. Современные представления о возможности прогнозирования течения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / С.Н. Коваль [и др.] // Журнал «Артериальная гипертензия». – 2012. - №6(26).
2. Милославский, Д.К. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д.К. Милославский [и др.] // МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ І ЗАВТРА. - 2010. - № 2–3. – С.99-107.
3. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) // Клиническая медицина. - 2003. - № 1. - С. 12-18.
4. Сорокина, В.Н. К вопросу о генетической предрасположенности к артериальной гипертензии / В.Н. Сорокина [и др.] // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – Материалы VII Международной конференции. – Витебск, ВГМУ, 2013. – С.305-308.
5. Шевченко О. В., А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин, А.В. Рута, Е.Н. Бычков Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Том 7 - № 1.
6. World Health Organization (2008) 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. WHO, Geneva.