

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II 1-ГО ТИПА И СИНТАЗЫ АЛЬДОСТЕРОНА У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНАМНЕЗОМ ПО ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

С.А. Тихонова

Одесский государственный медицинский университет

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность, полиморфизм генов, рецептор ангиотензина II 1-го типа, синтаза альдостерона, молодой возраст.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы (РССС) является и осложнением гипертонической болезни (ГБ), и фактором ее прогрессирования [5]. Данные по эпидемиологии РССС и внедрение методов молекулярной кардиологии привели к формированию концепции роли генетических факторов в развитии ГБ и РССС. Получены данные о связи развития ГБ с DD-полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и 1166A/C полиморфизмом гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (ATR1). Известно, что полиморфные варианты генов АПФ и ATR1 детерминируют около 6—8,5% межиндивидуальной вариативности индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и влияют на параметры артериального давления (АД) [4, 5]. Независимая роль наследственности среди других детерминант гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) продемонстрирована во Фремингемском исследовании [10]. Вместе с тем данные литературы по функциональной значимости полиморфизма гена ATR1 в развитии ГБ противоречивы.

Характер РССС миокарда в определенной степени также генетически детерминирован. В популяционном исследовании, проведенном в Германии с включением 2293 лиц, среди 319 пар сиблингов, было показано, что имеется генетическая предрасположенность к концентрической гипертрофии и концентрическому ремоделированию [11]. Ген ATR1 локализуется в 3-й хромосоме (3q21-3q25). A. Vonnardeaux и соавторы описали 16 его полиморфных состояний, из которых влияет на функциональную активность рецептора и эффекты ангиотензина II в клетке только мутация в 1166 положении нуклеотидной последовательности гена,

приводящая к замене аденина на цитозин — 1166A/C полиморфизм [2]. Предполагается, что повышенная активность ATR1 может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу клетки. Однако при анализе всех данных по ассоциации СС-генотипа рецептора и ГЛЖ не найдено убедительных свидетельств в пользу роли генотипа рецептора в развитии предрасположенности к ГЛЖ [7, 14, 15]. Что касается роли 1166A/C полиморфизма в ремоделировании сосудов, то СС-генотип ассоциирован с увеличенной вазоконстрикцией [5, 7], что может быть объяснено повышенной чувствительностью к ангиотензину II [11].

Альдостерон является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза в сердечно-сосудистой системе [15, 17]. Продемонстрирована зависимость ММЛЖ от уровня альдостерона в плазме [15]. Исходя из возможной зависимости уровня секреции альдостерона от структурной организации гена альдостерон-синтазы (CYP11B2), были предприняты исследования по оценке взаимосвязи полиморфизма этого гена (-344C/T) и «сольчувствительной гипертензии», а также РССС. Структурный полиморфизм регуляторной области гена CYP11B2 был ассоциирован с ММЛЖ и состоянием диастолической функции у 84 здоровых лиц в исследовании Kuriati [8]. Показано, что замена цитозина на тиамин в -344 позиции ассоциирована с более высоким значением размеров полости ЛЖ, а также с пониженной чувствительностью барорефлекса. Однако в исследовании, проведенном в Германии с включением 2007 больных, не выявлена связь структурной организации этого гена ни с АД, ни с уровнем альдостерона плазмы, ни с поражением органов-мишеней [12].

По-видимому, в дальнейшем можно будет выделить подгруппы больных ГБ, у которых вклад генетических нарушений в возникновение заболевания максимальный [1]. Вышеизложенное и данные об отличии в частотном распределении полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в различных этнических группах определили цель настоящего исследования — оценку ассоциации частотного распределения 1166A/C полиморфизма ATR1 и -344C/T полиморфизма CYP11B2 у молодых мужчин одесского региона с различными уровнями АД и наследственным анамнезом по ГБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 82 мужчины, украинца, жителя Одессы и Одесской области, не состоящих в родстве. Критерии включения в исследование: возраст 18—35 лет; нормальный, высокий нормальный уровень АД и АГ 1-й степени (АГ1), установленные с соблюдением правил измерения офисного АД [13]; согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: заболевания и состояния, приводящие к вторичному повышению АД; сопутствующие кардиоваскулярные, любые острые заболевания и известные вирусные инфекции на момент исследования. У всех пациентов определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя и оценивали факторы риска — уровень физической активности, диетические привычки: употребление жирной пищи, поваренной соли, свежих фруктов и овощей (г/день), количества алкоголя (мл/нед); курение; индекс массы тела (ИМТ); уровень холестерина и глюкозы натощак; проводили ЭхоКГ с оценкой структурных параметров левого желудочка (ЛЖ) и размеров левого предсердия (ЛП) [9]. Оценивали относительный кардиоваскулярный риск [13].

Пациенты были разделены на 4 группы: группа I, контрольная (n = 25), составили пациенты с АД 120/80 мм рт. ст. без наследственной отягощенности по АГ (НОАГ) и другим сердечно-сосудистым заболеваниям в двух поколениях семьи; группа II (n = 26) — нормотензивные пациенты с НОАГ; группа III (n = 11) — пациенты с высоким нормальным уровнем АД и АГ1 без НОАГ; группа IV (n = 20) — пациенты с высоким нормальным уровнем АД и АГ1 с НОАГ. НОАГ оценивали как положительную при наличии у пациента родственников первой степени родства, заболевших ГБ в возрасте до 55 лет для мужчин и до 65 лет для женщин [13].

Анализ 1166A/C полиморфизма в гене ATR1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно протоколу Dzida G. и соавт. [6] с использованием праймеров: прямой 5'-GCA GCA CTT CAC TAC CAA ATG GGC-3' и обратный 5'-CAG GAC AAA AGC AGG CTA GGG AGA-3' (ЗАО «Синтол», Россия). Амплификацию осуществляли в объеме 20 мкл с добавлением 20—25 нг геномной ДНК, по 4 пмоль прямого и обратного праймера, 4 мкл 5×ПЦР-буфера, MgSO₄ в концентрации

1,5 ммоль/л, 1 ед. ДнаТак ДНК-полимеразы («АмплиСенс», Россия), 200 мкмоль/л каждого дНТФ, с использованием амплификатора Primus (MWG-Biotech). Процесс амплификации включал начальный этап денатурации ДНК при 94 °С продолжительностью 6 мин, 35 циклов амплификации (94 °С — 1 мин, 60 °С — 1 мин, 72 °С — 1 мин) и заключительную элонгацию при 72 °С в течение 7 мин. После ПЦР 5 мкл реакционной смеси, содержащей амплифицированный фрагмент длиной 255 пн, инкубировали при 37 °С в течение 16—20 ч с добавлением 10 ед. эндонуклеазы рестрикции BsuRI (Fermentas) в буфере, рекомендованном производителем. Присутствие цитозина в позиции 1166 (1166C) создает сайт рестрикции для этого фермента с последующим образованием в ходе рестрикции фрагментов длиной 231 пн и 240 пн. При наличии аденина (1166A) расщепление основного продукта ПЦР длиной 255 пн не происходит [6].

Генотипирование полиморфизма в нуклеотидной позиции — 344 промотора гена CYP11B2 проводили с использованием праймеров: прямой 5'-CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC-3' и обратный 5'-CCT CCA CCC TGT TCA GCC C-3' (ЗАО «Синтол», Россия). Амплификацию осуществляли аналогично вышеописанной. После ПЦР 5 мкл реакционной смеси, содержащей амплифицированный фрагмент длиной 537 пн инкубировали при 37 °С в течение 16—20 ч с добавлением 10 ед. эндонуклеазы рестрикции BsuRI (Fermentas) в буфере, рекомендованном производителем. Наличие -344T аллеля приводит к потере сайта рестрикции для BsuRI (GGCC), присутствующего в -344C-аллеле, поэтому T-аллель детектируется как фрагмент длиной 273 пн, а C-аллель — как фрагмент длиной 202 пн (и более мелкие фрагменты) [8]. Детекцию продуктов рестрикции в обоих случаях проводили в 2% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия, с помощью системы видеодокументации ImaGo (B&L Systems).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Excel [3]. Результаты приведены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки различий между группами по количественным признакам при распределении, близком к нормальному, применяли критерий t Стьюдента. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 . Достоверными считали различия при P < 0,05; при 0,05 < P ≤ 0,1 констатировали тенденцию к различию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все четыре группы пациентов были сопоставимы по возрасту, пациенты I, II и III группы — по набору и частоте факторов кардиоваскулярного риска. У пациентов с высоким нормальным уровнем АД и АГ1 и с НОАГ (IV группа) выявлено достоверно больше в сравнении с контролем факторов риска: больше курильщиков и лиц с низкой физической активностью (гиподинамия) по сравнению с II группой. Значения ИМТ у пациентов

IV групи ($25,9 \pm 2,3$ кг/м²) достовірно перевищали значення в I групі ($23,6 \pm 3,9$ кг/м²) за рахунок більшого числа осіб з надмірною масою тіла (45 і 24% відповідно). В IV групі в порівнянні з нормотензивними особами (I і II групи) визначалася достовірно більша ЧСС в стані спокою (IV група — $79,6 \pm 7,5$; I — $72,2 \pm 10,6$; II — $70,5 \pm 9,0$; $P_{I-IV} = 0,021$; $P_{II-IV} = 0,001$). Дані підкріплюють роль факторів зовнішнього середовища в формуванні гіпертензивного фенотипу у осіб молодого віку. Збільшення ЧСС у гіпертензивних пацієнтів IV групи може відображати активність симпатико-адреналової системи як раннього механізму підвищення АД у осіб молодого віку.

Частота генотипів AT1R (1166A/C поліморфізм) і алелів (1166A, 1166C), а також частоти генотипів CYP11B2 і алелів (-344T, -344C) у нормотензивних пацієнтів (групи I і II) співпадала такою ж у здорових осіб в білій європейській популяції [2, 5, 6, 8].

Не виявлено достовірних відмінностей в частотному розподілі генотипів і алелів AT1R 1166A/C поліморфізму між пацієнтами різних груп дослідження. Частотні розподіли генотипів і алелів CYP11B2 -344T і -344C також достовірно не відрізнялися в групах пацієнтів з різними рівнями АД і НОАГ (табл. 1).

В зв'язі з тим, що спостережень недостатньо, в групах пацієнтів з генотипом CC AT1R ($n = 8$) ці випадки були об'єднані з гетерозиготами AC. Таким чином аналізували вплив присутності алеля С на клінічні показники і ехокардіографічні параметри ЛП і ЛЖ у пацієнтів в дослідженні (табл. 2). Пацієнти з генотипами AA і AC + CC мали порівнюване число і набір факторів ризику. По кількості осіб з НОАГ відмінностей не було. Присутність алеля CC (генотипи CC і AC) асоціювалося з високим рівнем систолічного АД. Серед гомозигот CC і гетерозигот AC частіше виявлялося високим нормальним рівнем АД. У всіх носіїв

алеля С відносний кардіо-васкулярний ризик перевищував середньопопуляційний.

Достовірних відмінностей в структурно-функціональних параметрах серця (см. табл. 2) у осіб з генотипами AA, CC і AC AT1R не виявлено, що збігається з даними ряду досліджень про відсутність ролі алеля С і CC-генотипу AT1R в розвитку передиспозиції до ГЛЖ [7, 16, 17].

При порівнянні клінічних характеристик осіб з різними генотипами поліморфізму гена CYP11B2 не виявлено достовірних відмінностей за віком, набором і частотою факторів ризику, а також рівнем відносного кардіо-васкулярного ризику. У пацієнтів з генотипом CYP11B2 -344T/C (табл. 3) зареєстровано найбільший рівень диастолічного АД за рахунок більшого числа осіб з АГ1. У осіб з генотипом -344CC CYP11B2 виявлена найбільша ЧСС в стані спокою в порівнянні з пацієнтами з генотипом -344T/C CYP11B2. Оцінка ЕхоКГ-параметрів ЛП і ЛЖ у пацієнтів носіїв алеля С (-344CC і -344T/C генотипи) показала зменшення значень КСР і збільшення ОТС ЛЖ без достовірних відмінностей в стані диастолічної функції ЛЖ, в порівнянні з особами з генотипом -344TT. Таким чином, у молодих чоловіків одеського регіону виявлена асоціація між присутністю алеля С гена CYP11B2, рівнем диастолічного АД і змінами структурних параметрів ЛЖ, незалежними від НОАГ.

АГ в даний час розглядають як полігенне захворювання [13]. Передбачається, що міжгенні взаємодії складають складну систему, визначають передиспозицію індивідуума до підвищення АД і РССС, тобто до формування гіпертензивного фенотипу [16]. В зв'язі з цим в даний час досліджено асоціацію присутності комбінації алелів 1166C AT1R і -344C CYP11B2 з рівнем АД, НОАГ і ЕхоКГ-параметрами ЛЖ. Частота НОАГ у пацієнтів носіїв комбінації алелів 1166C AT1R і -344C CYP11B2 виявилася порівнюваною з частотою

Таблиця 1. Порівняння частотного розподілу алелів і генотипів AT1R (1166A/C поліморфізм) і CYP11B2 (-344T/C поліморфізм) у пацієнтів в дослідженні

Алелі і генотипи	Група I (контроль; n = 25)	Група II (n = 26)	Група III (n = 11)	Група IV (n = 20)	P (χ^2 -тест)
AT1R 1166A	0,74	0,73	0,73	0,63	0,267
AT1R 1166C	0,26	0,27	0,27	0,37	0,745
Генотип, %					
AA	56	53,9	45,5	45	0,859
CC	8	7,7	0	20	0,286
AC	36	38,4	54,5	35	0,718
CYP11B2-344T	0,52	0,54	0,45	0,58	0,569
CYP11B2-344C	0,48	0,46	0,54	0,42	0,977
Генотип, %					
TT	28	26,9	27,2	30	0,996
CC	24	19,2	36,4	15	0,558
TC	48	53,9	36,4	55	0,750

Таблиця 2. Уровни АД, ЧСС, относительный кардиоваскулярный риск и ЭхоКГ-параметры ЛП и ЛЖ у пациентов в зависимости от генотипа AT1R (1166A/C полиморфизм)

Признак	Генотип AT1R 1166AA (n = 42)	Генотип AT1R 1166 (CC + AC) (n = 40)	P
Систолическое АД, мм рт. ст.	123,4 ± 8,5	126,4 ± 10,8	0,100
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,1 ± 8,4	79,5 ± 7,8	0,420
Количество лиц с нормальным АД, %	61,5	47,1	0,263 (χ^2 -тест)
Количество лиц с ВНАД, %	20,6	38,3	0,087 (χ^2 -тест)
Количество лиц с АГ, %	17,9	14,5	0,735 (χ^2 -тест)
ЧСС, уд./мин	73,0 ± 10,3	74,9 ± 8,1	0,398
Оценка риска, %:			0,124 (χ^2 -тест)
среднепопуляционный	11,9	0	
низкий	54,8	72,2	
средний	23,8	16,7	
высокий	9,5	11,1	
ЛП, см	3,38 ± 0,32	3,30 ± 0,14	0,753
Конечнодиастолический размер, см	5,01 ± 0,32	4,84 ± 0,41	0,573
Конечносистолический размер, см	3,44 ± 0,38	3,05 ± 0,55	0,306
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,96 ± 0,15	0,88 ± 0,07	0,440
Толщина задней стенки, см	0,84 ± 0,13	0,97 ± 0,15	0,295
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,360 ± 0,04	0,386 ± 0,07	0,285
ИММЛЖ, г/м ²	96,9 ± 17,8	95,2 ± 10,7	0,446
Соотношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока	1,61 ± 0,61	1,98 ± 0,76	0,457

Таблиця 3. Уровни АД, ЧСС, относительный кардиоваскулярный риск и ЭхоКГ-параметры ЛП и ЛЖ у пациентов в зависимости от генотипа CYP11B2 (-344T/C полиморфизм)

Признак	Генотип CYP11B2 -344TT (n = 23)	Генотип CYP11B2 -344CC (n = 18)	Генотип CYP11B2 -344TC (n = 41)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,6 ± 12,2	122,2 ± 7,1	125,2 ± 8,6	0,162	0,444	0,226
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,9 ± 7,2	75,9 ± 7,4	80,3 ± 8,7	0,110	0,267	0,044
Количество лиц с нормальным АД, %	59,1	58,8	59,5	0,999 (χ^2 -тест)		
Количество лиц с ВНАД, %	27,3	41,2	16,2	0,319 (χ^2 -тест)		
Количество лиц с АГ, %	13,6	0	24,3	0,128 (χ^2 -тест)		
ЧСС, уд./мин	71,3 ± 8,7	77,1 ± 12,3	73,6 ± 8,1	0,052	0,164	0,118
Оценка риска, %:				0,796 (χ^2 -тест)		
среднепопуляционный	13	5,6	9,8			
низкий	52,2	72,2	61,8			
средний	26,1	11,1	16,2			
высокий	8,7	11,1	12,2			
ЛП, см	2,84 ± 0,15	2,91 ± 0,26	2,85 ± 0,44	0,275	0,469	0,372
Конечнодиастолический размер, см	4,96 ± 0,23	4,98 ± 0,21	4,85 ± 0,29	0,426	0,167	0,152
Конечносистолический размер, см	3,29 ± 0,39	3,08 ± 0,26	2,99 ± 0,31	0,097	0,014	0,268
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,83 ± 0,12	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,10	0,287	0,126	0,315
Толщина задней стенки, см	0,82 ± 0,09	0,86 ± 0,05	0,86 ± 0,10	0,166	0,129	0,429
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,331 ± 0,03	0,344 ± 0,03	0,358 ± 0,04	0,200	0,035	0,197
ИММЛЖ, г/м ²	96,9 ± 8,9	87,5 ± 11,9	88,4 ± 16,7	0,442	0,422	0,681
Соотношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока	1,71 ± 0,56	1,67 ± 0,54	1,53 ± 0,43	0,646	0,232	0,347

НОАГ у лиц, не являющихся носителями такой комбинации, — 56,3 и 52,9%, $P = 0,373$ соответственно. Среди пациентов с комбинацией аллелей 1166С АТ1R и -344С СYP11B2 ($n = 34$) было больше лиц с высоким нормальным уровнем АД — 32,4%, чем среди пациентов без такой комбинации ($n = 48$) — 16,7%, $P = 0,097$. Носители комбинации аллелей 1166С АТ1R и -344С СYP11B2 имели достоверно большую ЧСС — ($76,1 \pm 7,8$) уд./мин (без комбинации — $72,2 \pm 10,3$, $P = 0,043$), большую ТЗСЛЖ — ($0,88 \pm 0,09$) см (без комбинации — $0,83 \pm 0,08$, $P = 0,032$) и большую ОТС ЛЖ — $0,361 \pm 0,04$ (без комбинации — $0,340 \pm 0,03$, $P = 0,045$).

Таким образом, 1166А/С полиморфизм АТ1R и -344Т/С полиморфизм СYP11B2 и их мультиаллельное взаимодействие у молодых мужчин, вероятнее всего, определяют характер течения АГ и в меньшей степени играют причинную роль.

ВЫВОДЫ

У нормотензивных молодых мужчин, проживающих в Одесской области, частотные характеристи-

ки полиморфизма 1166А/С гена АТ1R и -344Т/С гена СYP11B2 соответствуют таковым у здоровых людей в белой европейской популяции.

У нормо- и гипертензивных мужчин молодого возраста не выявлено ассоциации частотных характеристик полиморфизма 1166А/С гена АТ1R и -344Т/С гена СYP11B2 с наследственным анамнезом по АГ.

Носительство генотипов АС и СС АТ1R (полиморфизм 1166А/С) ассоциируется с большим уровнем систолического АД и относительного кардиоваскулярного риска, но не ассоциируется с изменением структурных параметров ЛЖ по данным ЭхоКГ.

У молодых мужчин одесского региона присутствие аллеля -344С гена СYP11B2 (полиморфизм -344Т/С) ассоциируется с повышением диастолического АД и изменением ЭхоКГ-параметров ЛЖ (уменьшением КСР и увеличением ОТС ЛЖ).

Носительство комбинации аллелей 1166С АТ1R и -344С СYP11B2 чаще отмечается у лиц с повышением АД и ассоциируется с изменениями ЭхоКГ-параметров ЛЖ концентрического типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и структурно-функциональное состояние миокарда у больных гипертонической болезнью: Сб. науч. трудов, посвященный 100-летию кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.— СПб: ГМУ, 2000.— С. 5—11.
2. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Арт. гипертензия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 58—64.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— 2-е изд., перераб. и доп.— К.: Морион, 2001.— 408 с.
4. Пузырёв В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // Вестн. ВОГиС.— 2006.— Т. 10, № 3.— С. 479—491.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Арт. гипертензия.— 2002.— Т. 4, № 3.— С. 69—75.
6. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A. et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population // Med. Sci. Monit.— 2001.— Vol. 7 (6).— P. 1236—1241.
7. Hamon M., Amant C., Bauters C. et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries // Heart.— 1997.— Vol. 77 (6).— P. 502—505.
8. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene poly-

morphism and left ventricular size, mass and function // Circulation.— 1998.— Vol. 97.— P. 569—575.

9. Left Ventricular Hypertrophy / Ed. by D.J. Sheridan.— Churchill Livingstone, 1998.— 209 p.

10. Post W.S., Larson M.G., Myers R.H. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study // Hypertens.— 1997.— Vol. 30.— P. 1025—1028.

11. Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C. et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy // J. Am. Coll. Cardiol.— 1999.— Vol. 33.— P. 1685—1691.

12. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // Circulation.— 1999.— Vol. 99.— P. 2225—2260.

13. Task Force Members: G. Mancia, G. de Backer, A. Dominiczak et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.— 2007.— Vol. 25.— P. 1105—1187.

14. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme // J. Hypertens.— 1999.— Vol. 17.— P. 1775—1786.

15. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin angiotensin aldosterone system // Circulation.— 1991.— Vol. 83.— P. 1849—1865.

16. Williams S.M., Addy J.H., Phillips III J.A. et al. Combinations of Variations in Multiple Genes Are Associated With Hypertension // Hypertension.— 2000.— Vol. 36.— P. 2—6.

17. Wong K.K., Summers K.M., Burstow D.J., West M.J. Genetic variants of proteins from the renin angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.— 1996.— Vol. 23.— P. 587—590.

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ ІІ 1-ГО ТИПУ І СИНТАЗИ АЛЬДОСТЕРОНУ В МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З РІЗНИМИ РІВНЯМИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА СПАДКОВИМ АНАМНЕЗОМ З ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

С.А. Тихонова

У 82 чоловіків віком 18—35 років, мешканців Одеси та Одеської області, оцінювали асоціацію частотного розподілу 1166A/C поліморфізму гена рецептора ангіотензину ІІ 1-го типу (ATR1) та -344C/T поліморфізму гена синтази альдостерону (CYP11B2) з рівнем артеріального тиску (АТ), структурними параметрами лівого передсердя (ЛП) і шлуночка (ЛШ) за даними ЕхоКГ, спадковою схильністю до гіпертонічної хвороби та відносним кардіоваскулярним ризиком. З'ясовано, що в нормотензивних молодих чоловіків, мешканців одеського регіону, частотні характеристики поліморфізму 1166A/C AT1R і -344T/C поліморфізму CYP11B2 відповідають таким у здорових людей більшості європейських популяцій. У нормо- та гіпертензивних молодих чоловіків не виявлено асоціації між частотними характеристиками поліморфізму 1166A/C AT1R та -344T/C CYP11B2 зі спадковою схильністю до гіпертонічної хвороби. Присутність генотипів АС і СС AT1R (поліморфізм 1166A/C) асоціюється з більшим рівнем систолічного АТ і кардіоваскулярного ризику, але не асоціюється зі змінами структурних параметрів ЛШ за даними ЕхоКГ. У молодих чоловіків одеського регіону присутність алеля -344C CYP11B2 (поліморфізм -344T/C) асоціюється з підвищенням діастолічного АТ та змінами ЕхоКГ-параметрів ЛШ (зменшенням кінцевосистолічного розміру та збільшенням відносної товщини стінки ЛШ). Комбінація алелів 1166C AT1R і -344C CYP11B2 частіше визначалася в осіб з підвищеним АТ та асоціювалася зі змінами ЕхоКГ-параметрів ЛШ концентричного типу. Таким чином, 1166A/C поліморфізм AT1R та -344T/C поліморфізм CYP11B2 та їхня мультиалельна взаємодія у молодих чоловіків, імовірно, впливають на характер перебігу гіпертензії та меншою мірою визначають її розвиток.

GENE POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR OF THE 1ST TYPE AND ALDOSTERONE SYNTHASE IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT BLOOD PRESSURE LEVELS AND HEREDITARY PREDISPOSITION TO PRIMARY HYPERTENSION

S.A. Tykhonova

The association of frequency distributions of gene polymorphism of angiotensin II receptor of the 1st type (1166A/C ATR1) and aldosterone synthase gene polymorphism (-344C/T CYP11B2) with blood pressure level (BP), structure parameters of left atrium (LA) and ventricle (LV), hereditary predisposition to primary hypertension (PH), and added cardiovascular risk were estimated in 82 men 18–35 years old of Odessa region. The frequency distributions of 1166A/C polymorphism ATR1 and -344C/T polymorphism CYP11B2 in young men of Odessa region were the similar with other European populations. There is absent any association of the frequency distributions of 1166A/C polymorphism ATR1 and -344C/T polymorphism CYP11B2 with hereditary predisposition to PH in normo- and hypertensive young men. In young men the association of genotype AC and CC of AT1R (polymorphism 1166A/C) with higher systolic pressure and added cardiovascular risk was revealed. There was no any association of these genotype presences with structure parameters of LV by EchoCG. The presence of allele -344C of CYP11B2 (polymorphism -344T/C) is associated with higher diastolic pressure level and changes of LV end systolic diameter and relative thickness of LV wall. Combination of alleles 1166C AT1R and -344C CYP11B2 was revealed more frequently in the hypertensive patients, and was associated with changes of LV parameters by concentric type. Thus, in young men 1166A/C gene polymorphism of AT1R and -344T/C gene polymorphism of CYP11B2 and their multiple allele interaction possibly determine features of hypertension.