

РІВЕНЬ ЛІПІДІВ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ Arg389Gly ГЕНУ β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ТА Т393С ГЕНУ α -СУБОДИНИЦІ G-БІЛКУ



Дудченко Ірина,
dudchenko_irina@mail.ua

Дудченко І.О.

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова: поліморфізм генів, G-білок, β_1 -адренорецептор, ліпіди крові.

Вступ. Захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) з кожним роком зростає, водночас, збільшуються й випадки ускладненого її перебігу. Це обумовлено наявністю супутніх факторів ризику, особливо ожиріння [1]. За даними Української асоціації кардіологів (2012) у 46% пацієнтів з АГ спостерігають супутнє ожиріння, у 67% – підвищення рівня загального холестерину крові (ЗХС), у 25% – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), майже у 20% – підвищений вміст тригліцеридів (ТГ) [2]. Відомо, що у хворих на АГ дуже часто спостерігається супутня ішемічна хвороба серця (ІХС), ризик прояву якої залежить від наявності дисліпідемії [3]. У свою чергу, все більше даних з'являється і щодо впливу генетичних факторів на клінічні прояви АГ та ожиріння, у тому числі й на рівень ліпідів плазми крові та індекс атерогенності (ІА). До них належать дослідження поліморфізмів Arg389Gly гену β_1 -адренорецепторів (ADR β_1) та Т393С α -субодиниці G-білку (GNAS1) [4, 5]. Даною проблемою займалися такі науковці, як В.І. EstradaVelasco et al. (2013), L.S. Pescatello et al. (2009) [1, 6]. В Україні визначенням залежності рівня ліпідів плазми крові та ІА від поліморфізму Arg389Gly гену ADR β_1 у хворих на АГ займалась Л.П. Сидорчук (2009) [7]. Визначенням вищезазваної залежності від поліморфізму Т393С гену GNAS1 не проводилось.

Отже, дослідження рівня ЗХС, ТГ, ліпопротеїдів та ІА у хворих на АГ з різною масою тіла, як факторів, що ускладнюють її перебіг, є актуальним.

Мета роботи. Дослідити рівні ліпідів плазми крові та ІА залежно від поліморфізмів Arg389Gly гену β_1 -адреноре-

цепторів (ADR β_1) та Т393С α -субодиниці G-білку (GNAS1) у хворих на АГ з різною масою тіла.

На цьому етапі нашого дослідження були поставлені та вирішені наступні завдання:

- визначення залежності ліпідного обміну у пацієнтів із АГ від поліморфізмів Arg389Gly гену ADR β_1 та Т393С гену GNAS1;
- розроблення рекомендацій щодо використання визначення поліморфізму цих генів для проведення ранньої профілактики виникнення порушень ліпідного обміну та, відповідно, виникнення супутньої ІХС та серцево-судинних ускладнень.

Матеріали і методи. У дослідженні приймало участь 166 пацієнтів із АГ. І групу склав 61 пацієнт з надлишковою масою тіла, II групу – 68 пацієнтів із ожирінням, а групу контролю – 37 пацієнтів з нормальною масою тіла. Критерії розподілу пацієнтів залежно від індексу маси тіла (ІМТ) відповідали рекомендаціям ВООЗ: ІМТ до 24,9 кг/м² розцінювався як нормальна маса тіла, ІМТ 25,0-29,9 кг/м² – як надлишкова маса тіла, ІМТ більший 30,0 кг/м² – як ожиріння.

Для визначення рівня ЗХС, ТГ, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХЛПДНЩ), ХЛПВЩ проводили забір крові після 12-ти годинного голодування. За нормальні показники приймали: ЗХС <5,0 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л, ХЛПНЩ <3,0 ммоль/л, ХЛПДНЩ <1,0 ммоль/л, ХЛПВЩ у чоловіків >1,0 ммоль/л, а у жінок >1,2 ммоль/л (рекомендації ESC, ESH (2007) та Української

асоціації кардіологів (2004)) [8, 9]. ІА розраховували за формулою А.М. Климова: $IA = (ЗХС - ХЛПВЩ) / ХЛПВЩ$ (у нормі становить нижче 3,0 ум.од.) [10]. Поліморфізм Arg389Gly гену $ADRB_1$ та T393C гену GNAS1 визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми SPSS Statistics 2.1. Кількісні показники у групах не відповідали нормальному розподілу, тому для їх аналізу використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й проценти). Для порівняння цих показників використовували непараметричний метод дослідження для незалежних груп (дисперсійний аналіз ANOVA Краскела-Уолліса). За допомогою цього методу перевіряється нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза приймається. Якщо $p < 0,05$ нульова гіпотеза відхиляється та, відповідно, приймається альтернативна гіпотеза, яка свідчить про наявність відмінностей у групах.

Результати дослідження. Аналіз результатів показав, що у пацієнтів починаючи від групи контролю і до II групи відбувалось статистично значуще підвищення рівня

ТГ, ХЛПДНЩ, ІА ($p=0,038$; $p=0,037$; $p=0,001$ відповідно) (табл. 1). Показник ХЛПВЩ у групі контролю був вищим, ніж у хворих I та II груп ($p=0,001$).

У той же час, під час аналізу залежності цих показників від поліморфізму Arg389Gly гену $ADRB_1$ серед пацієнтів усіх груп спостерігається тенденція до підвищення рівня ТГ, ХЛПДНЩ у носіїв генотипів Arg389Arg та Arg389Gly, відносно носіїв генотипу Gly389Gly, проте, статистичної значущості між ними не виявлено ($p=0,241$ та $p=0,236$ відповідно) (табл. 2). Статистично значуща різниця й між показниками ЗХС, ХЛПНЩ, ІА та ЛППВЩ також відсутня ($p=0,851$; $p=0,850$; $p=0,497$; $p=0,982$ відповідно).

При порівнянні показників ТГ, ХЛПДНЩ у групі контролю визначено, що носії генотипів Arg389Arg та Arg389Gly, мають вищий рівень відносно носіїв генотипу Gly389Gly, проте, статистичної значущості між ними не виявлено ($p=0,120$ та $p=0,120$ відповідно), у I групі статистична значущість даної різниці підвищується ($p=0,051$ та $p=0,051$ відповідно).

Під час аналізу залежності показників, що вивчаються від поліморфізму T393C гену GNAS1 серед пацієнтів усіх груп отримані наступні результати (табл. 3.)

Таблиця 1.

Медіана (інтерквартильний розмах) показників плазмового рівня ліпідів та індексу атерогенності у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Показники Група	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХЛПНЩ, ммоль/л	ХЛПДНЩ, ммоль/л	ІА, ум.од.	ХЛПВЩ, ммоль/л
Контроль (n=37)	4,16 (3,43–5,41)	1,13 (0,81–1,59)	2,36 (1,91–3,42)	0,51 (0,37–0,72)	2,72 (1,79–3,59)	1,12 (1,03–1,21)
I (n=61)	4,75 (4,17–5,31)	1,24 (0,96–1,88)	3,16 (2,57–3,52)	0,56 (0,43–0,85)	3,47 (3,01–4,49)	1,02 (0,93–1,13)
II (n=68)	4,70 (3,79–5,80)	1,64 (1,03–2,02)	3,02 (2,21–3,80)	0,74 (0,47–0,92)	3,66 (2,79–4,44)	1,00 (0,92–1,14)

Таблиця 2.

Медіана (інтерквартильний розмах) показників плазмового рівня ліпідів та індексу атерогенності у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму Arg389Gly гену β_1 -дренорецепторів

Показники Генотипи	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХЛПНЩ, ммоль/л	ХЛПДНЩ, ммоль/л	ІА, ум.од.	ХЛПВЩ, ммоль/л
Arg389Arg (n=68)	4,52 (3,97–5,48)	1,41 (0,98–1,94)	2,85 (2,34–3,56)	0,64 (0,45–0,88)	3,29 (2,80–4,33)	1,04 (0,93–1,15)
Arg389Gly (n=69)	4,60 (3,68–5,50)	1,41 (1,02–2,00)	3,01 (2,01–3,59)	0,64 (0,46–0,91)	3,41 (2,63–4,40)	1,02 (0,93–1,14)
Gly389Gly (n=29)	4,75 (3,67–5,43)	1,10 (0,81–1,79)	3,01 (2,19–3,64)	0,50 (0,37–0,81)	3,45 (2,80–4,39)	1,04 (0,92–1,18)

Таблиця 3.

Медіана (інтерквартильний розмах) показників плазмового рівня ліпідів та індексу атерогенності у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму T393C гену α -субодиниці G-білку

Показники Генотипи	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХЛПНЩ, ммоль/л	ХЛПДНЩ, ммоль/л	ІА, ум.од.	ХЛПВЩ, ммоль/л
T393T (n=63)	4,69 (3,78–5,32)	1,63 (1,03–2,02)	2,69 (2,08–3,37)	0,74 (0,47–0,92)	3,26 (2,56–4,00)	1,12 (0,99–1,16)
T393C (n=80)	4,49 (3,71–5,38)	1,17 (0,83–1,49)	2,88 (2,12–3,64)	0,53 (0,38–0,68)	3,30 (2,64–4,26)	1,02 (0,93–1,14)
C393C (n=23)	5,06 (4,30–6,23)	1,86 (0,98–2,13)	3,37 (2,97–3,97)	0,85 (0,45–0,97)	4,70 (3,42–5,23)	0,93 (0,89–1,00)

У носіїв генотипу С393С спостерігались достовірно вищі показники рівня ІА та нижчі показники ХЛПВЩ, відносно носіїв генотипів Т393Т та Т393С ($p < 0,001$; $p = 0,001$ відповідно). Виявлено підвищений рівень ТГ, ХЛПДНЩ у носіїв генотипу С393С відносно до гетерозигот Т393С гену GNAS1 ($p = 0,03$; $p = 0,03$ відповідно). Спостерігалась також тенденція до більшого рівня ЗХС та ХЛПДНЩ у носіїв генотипу С393С, проте вона не набула статистичного значення ($p = 0,133$; $p = 0,09$ відповідно). При аналізі цього поліморфізму гену у досліджуваних групах рівень ЗХС, ХЛПНЩ не відрізнявся (рис. 1).

У пацієнтів контрольної групи спостерігається статистично значуще вищий рівень ТГ, ХЛПДНЩ, ІА та нижчий рівень ХЛПВЩ у носіїв генотипу С393С відносно носіїв генотипів Т393Т, Т393С ($p = 0,026$; $p = 0,026$; $p = 0,023$; $p = 0,003$ відповідно). Рівень ЗХС та ХЛПНЩ не відрізнявся ($p = 0,453$; $p = 0,392$ відповідно).

У пацієнтів І групи різниця між рівнем ЗХС, ТГ, ХЛПНЩ, ХЛДПНЩ, ХЛПВЩ, ІА не виявлена ($p = 0,356$; $p = 0,626$; $p = 0,078$; $p = 0,626$; $p = 0,078$; $p = 0,054$ відповідно).

При аналізі показників у пацієнтів ІІ групи спостерігається статистично значуще вищий рівень ІА та нижчий рівень ХЛПВЩ у носіїв генотипу С393С відносно носіїв генотипів Т393Т, Т393С ($p = 0,024$; $p < 0,001$ відповідно), однак ця тенденція не набула статистичного значення відносно показників ЗХС, ТГ, ХЛПНЩ, ХЛПДНЩ, ($p = 0,429$; $p = 0,081$; $p = 0,623$; $p = 0,081$ відповідно).

Обговорення результатів дослідження. У хворих на АГ із підвищеним ІМТ спостерігали високі значення показників всіх атерогенних фракцій ліпідів плазми крові, ІА та зниження рівня показників ХЛПВЩ. Ці дані відповідають дослідженням О.М. Піонової, О.М. Ковальової (2012) [11].

За результатами наших досліджень взаємозв'язку поліморфізму Arg389Gly гену ADRV1 та рівня ліпідів плазми крові не виявлено статистично значущої різниці між показниками, що вивчались. Це підтверджено результатами досліджень М.М. Удовиченко (2012) [12]. В той же час, за даними Л.П. Сидорчук (2009) ІА у носіїв генотипу Arg389Arg був достовірно вищим на 19,7%, ніж у носіїв Arg389Gly генотипу ($p < 0,05$), але цієї тенденції не спостерігалось у носіїв Gly389Gly генотипу. У жінок хворих на АГ, носіїв генотипу Arg389Arg також визначались нижчі показники ХЛПВЩ, ніж у носіїв генотипу Gly389Gly ($p < 0,05$). Інші показники ліпідів плазми крові не залежали від даного поліморфізму [7]. При дослідженні у мексиканській популяції В.І. EstradaVelasko et al. (2013) виявлено, що носії генотипу Arg389Gly мають більш високий ризик підвищеного рівня ІА, ніж носії генотипів Arg389Arg, Gly389Gly (ВШ=2,94, ДІ 95% 1,64-5,24; $p < 0,0001$) [6].

Стосовно поліморфізму Т393С гену GNAS1, отримані нами результати показали, що у пацієнтів контрольної групи спостерігається статистично значуще вищий рівень ТГ, ХЛПДНЩ, ІА та нижчий рівень ХЛПВЩ у носіїв генотипу С393С відносно носіїв генотипів Т393Т, Т393С. При аналізі показників у пацієнтів ІІ групи також спостерігається статистично значуще вищий рівень ІА та нижчий рівень ХЛПВЩ у носіїв генотипу С393С відносно носіїв генотипів Т393Т, Т393С. Що співзвучно з результатами отриманими L.S. Pescatello et al. (2009) при дослідженні чоловіків з високим нормальним артеріальним тиском та І стадією АГ. У носіїв генотипу С393С вони виявили вищі показники вмісту в крові ЗХС, ХЛПНЩ, ТГ, ніж у носіїв генотипів Т393Т, Т393С. Дані показники проте не були статистично достовірними ($p > 0,05$) [1].

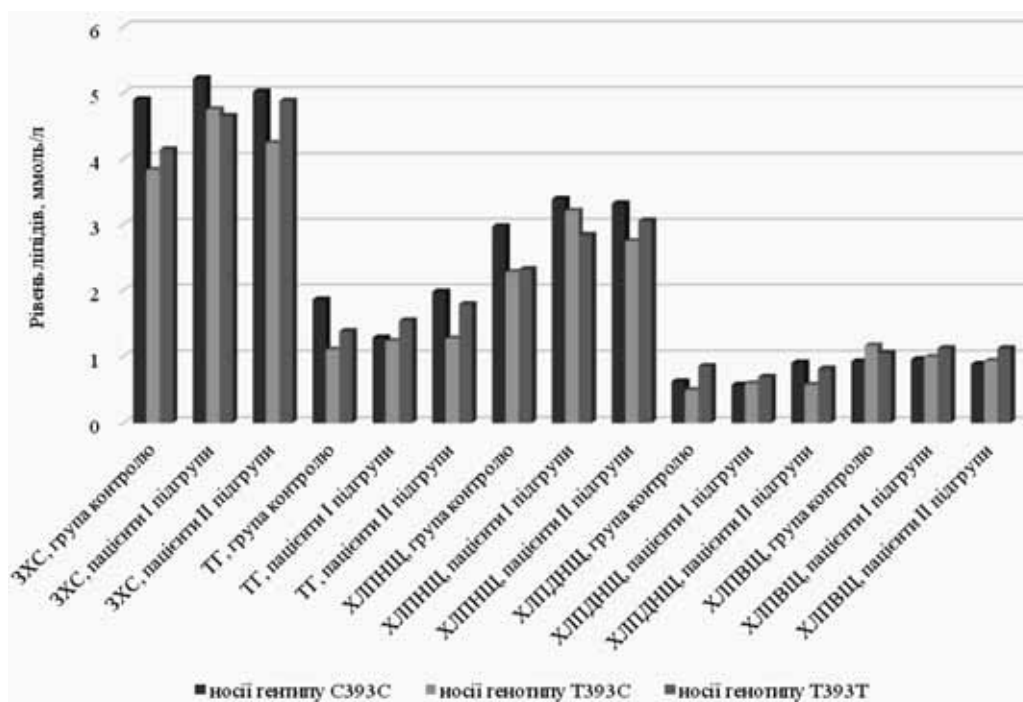


Рис. 1. Медіана показників ліпідів плазми крові у хворих на артеріальну гіпертензію з різною масою тіла залежно від поліморфізму Т393С гену а-субодиниці G-білку

Висновки. Доведено, що поліморфізм Arg389Gly гену ADR β 1 не пов'язаний із рівнем ліпідів плазми крові та ІА у хворих на АГ. В той же час, встановлено взаємозв'язок поліморфізму T393C гену GNAS1 з рівнем ліпідів плазми крові у хворих на АГ. Носії генотипу C393C мають вищі показники вмісту ТГ, ХЛДНЩ, ІА та нижчі показники ХЛПВЩ. Це свідчить про те, що хворі на АГ з генотипом C393C мають вищий ризик виникнення ускладнень та смерті. Визначення даного поліморфізму гену необхідне для проведення ранньої профілактики ІХС та серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ.

Перспективи подальших досліджень. Приймаючи до уваги факт впливу поліморфізмів Arg389Gly гену ADR β 1 та T393C гену GNAS1 на ліпідний обмін доцільним є вивчення їх впливу на ризик розвитку ожиріння.

Рецензент: д.мед.н., професор Хайтович М.В.

ЛІТЕРАТУРА

1. The GNAS 393 T>C Polymorphism and the Blood Pressure Response Immediately Following Aerobic Exercise Among Men with Elevated Blood Pressure / L.S. Pescatello, B.E. Blanchard, G.J. Tsongalis [et al.] // *Vascular Disease Prevention*. – 2009. – № 6. – P. 56–64.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". – 2012.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143–3421.
4. Association between beta-adrenergic receptor polymorphisms and their G-protein-coupled receptors with body mass index and obesity

in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study / S.G. Terra, S.P. McGorrey, R. Wu [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2005. – Vol. 29, № 7. – P. 746–754.

5. The CC genotype of the GNAS T393C polymorphism is associated with obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome / S. Hahn, U.H. Frey, W. Siffert [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – № 155. – P. 763–770.

6. IRS1, TCF7L2, ADRB1, PPARG, and HHEX polymorphism associated with atherogenic risk in Mexican population [Електронний ресурс] / B.I. Estrada-Velasco, M. Cruz, V. MadridMarina [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – Режим доступу до журналу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/39452> – Назва з екрану.

7. Сидорчук Л.П. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію з урахування поліморфізму генів: дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.11 "Кардіологія" / Сидорчук Лариса Петрівна; Буковинський державний медичний університет. – Чернівці, 2009. – 546 с.

8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посіб. до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – [3-тє вид., випр. і доп.] – К.: Ін-т кардіології АМН України, 2004. – 85 с.

9. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // *J. Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

10. Association between obesity and a polymorphism in the beta(1)-adrenoreceptor gene (Gly389Arg ADR β 1) in Caucasian women / I.J. Dionne, M.J. Garant, A.A. Nolan [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 633–639.

11. Піонова О.М. Додаткові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.М. Піонова, О.М. Ковальова // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2012. – № 2. – С. 79–84.

12. Удовиченко М.М. Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу в залежності від поліморфізму гена бета1-адренорецепторів: автореферат дис... канд. мед. наук: 14.01.02-внутрішні хвороби / М. М. Удовиченко; Харк. нац. мед. ун-т. – Х.: [б.в.], 2012. – 20 с.

УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА Arg389Gly ГЕНА β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И T393C ГЕНА α -СУБЪЕДИНИЦЫ G-БЕЛКА

Дудченко И.А.

Сумский государственный университет,
г. Сумы, Украина

Резюме. В статье рассмотрен вопрос оптимизации ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. Цель: определить генетическую зависимость уровня липидов плазмы крови и индекса атерогенности у больных артериальной гипертензией с различной массой тела. Материалы и методы: у 166 больных артериальной гипертензией определили полиморфизм Arg389Gly гена β_1 -адренорецепторов и T393C α -субъединицы G-белка с помощью полимеразной цепной реакции. Результаты: установлено взаимосвязь полиморфизма T393C гена α -субъединицы G-белка с уровнем липидов плазмы крови. Носители генотипа C393C имеют достоверно более высокие показатели содержания триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, индекса атерогенности и более низкие показатели холестерина липопротеинов высокой плотности, чем носители генотипа T393T. Поэтому, определение этого полиморфизма гена необходимо для проведения ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: полиморфизм генов, G-белок, β_1 -адренорецептор, липиды крови

PLASMA LIPID LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE Arg389Gly POLYMORPHISM GENE β_1 -ADRENOCEPTOR AND GENE α -SUBUNIT OF THE G-PROTEIN

Dudchenko I.A.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Summary. The article considers the question of optimization of early prevention of cardiovascular complications in hypertensive patients. Goal: determining the genetic relationship between the plasma lipid levels, atherogenic index in hypertensive patients with different body mass. Materials and Methods: in 166 patients with hypertension determining gene polymorphisms Arg389Gly β_1 -adrenoreceptor and T393C α -subunit of the G-protein by polymerase chain reaction. Results: the relationship was found between gene polymorphism T393C α -subunit of the G-protein and the blood plasma lipid levels. C393C genotype carriers had significantly higher content indicators triglycerides, very low density lipoprotein, atherogenic index and lower levels of high density lipoprotein, than genotypes T393T. Therefore, the definition of this gene polymorphism is necessary for early prevention of cardiovascular complications in patients with hypertension.

Key words: gene polymorphism, G-protein, β_1 -adrenoreceptor, blood lipids