DOI: 10.26693/jmbs02.04.050
УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

Бабак О. Я., Зайцева М. М.

ДИСТРИБУЦІЯ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНА II ПЕРШОГО ТИПА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Харківський національний медичний університет

zaytsevamarianna@gmail.com

У статті оцінено дистрибуцію генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензина II першого типа у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. У результаті встановлено, що у групі хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки носіями генотипів A/A, A/C і C/C були 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) і 10 (18,19 %) відповідно. Таким чином, за результатами даного дослідження, генотип A/C гена рецептора ангіотензина II першого типа (A1166C) було асоційовано із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки, тоді як протективні властивості A/A генотипу, навпаки, послаблювались.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, поліморфізм гена рецептора ангіотензина II першого типа.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати лікування неалкогольної хвороби печінки та тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфизму гена AGTR1», № державної реєстрації 0115U000236.

Вступ. Тісний зв'язок між захворюваннями серцево-судинної системи та захворюваннями печінки обумовлений безліччю різних факторів із різними механізмами, спільна односпрямована дія яких призводить до погіршення перебігу захворювань обох систем органів. За рахунок кардіологічної патології ураження печінки може бути як первинним (розвиваються незалежно), так і вторинним (внаслідок погіршення серцево-судинної патології, відсутності корекції дисліпідемії, ожиріння, цукрового діабету) [1]. Тому своєчасна діагностика артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) є актуальною задачею терапії.

Найбільш поширеним способом діагностики АГ у хворих із супутньою НАЖХП є виміри та аналіз загально-клінічних та інструментальних обстежень [10]. Проте, сьогодні особливої актуальності набуває дослідження поліморфізмів генів, що пов'язані з розвитком та прогресуванням багатьох захворювань і можуть бути використані як маркери ранньої досимптомної діагностики коморбідних нозологій.

Одним із генних поліморфізмів, який істотно впливає на перебіг АГ, є A1166C поліморфізм гена рецептора ангіотензина II першого типа (AGTR1). Щодо поширення A1166C поліморфізму гена AGTR1 в українській популяції, то, слід відмітити істотну варіабельність частот різних алелей та генотипів цього поліморфізму між мешканцями західних і східних областей України: так, за даними Сидорчук Л.П., алель A серед здорових мешканців Буковини зустрічався в 72,0%, алель C – в 28,0 %, генотип A/A – в 52,0 %, A/C – в 40,0 %, а генотип C/C – тільки в 8,0 % випадків [2]. За даними Целуйко В.Й. та Яковлевої Л.М., в групі здорових осіб – мешканців Харківської області самим поширеним був генотип A/C (48,6%), а частоти алеля C і генотипу C/C на відміну від популяції мешканців Буковини були значно вищими і склали відповідно 44,3 % та 20,0 % [3].

На жаль, на теперішній час відсутні дані щодо розподілу частоти алелів і генотипів зазначеного поліморфізму гена у хворих на АГ у разі поєднання з НАЖХП, що визначило актуальність проведеного дослідження.

Мета дослідження – оцінити дистрибуцію генотипів поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензина II першого типа у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 115 хворих на АГ, серед

яких 56 жінок (48,7 %) та 59 чоловіків (51,3 %). Усіх хворих було розподілено на 2 групи: 1 групу склали хворі на АГ з супутньою НАЖХП (n=55), 2 групу – хворі на АГ без НАЖХП (n=60). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Групи були порівняні за віком і статтю.

Діагноз встановлювали відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Дослідження алельного поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензина II першого типа проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» виробництва «ІнтерЛабСервіс» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($pi^2 + 2 pipj + pj^2 = 1$). Згідно Гельсінкської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена. Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. [9]. Аналізували показники абсолютного ризику (АР;%), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля.

Математична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M+m, вірогідності й рівню достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Тест на дотримання рівноваги Харді-Вайнберга частот генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 показав, що в групі хворих на АГ у цілому та в контрольній групі маються статистично значущі (p=0,002 і p=0,0015 відповідно) відмінності виявлення частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга. Результати дослідження частоти виявлення генотипів поліморфного локусу A1166C гена AGTR1 у цілому в групі контролю та в группах хворих представлені в **таблиці.**

У контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти генотипів поліморфізму гена AGTR1 (A1166C): генотипи A/A, A/C і C/C мали 12 (60 %), 5 (25 %) і 3 (15 %) осіб відповідно. Генотипи A/A, A/C і C/C мали 33 (55 %), 21 (35 %) і 6 (10 %) хворих на АГ відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом АГ і НАЖХП носіями генотипів A/A, A/C і C/C були 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) і 10 (18,19 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення генотипів поліморфізму гена AGTR1 між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо генотипу A/C. Вірогідну різницю між групами хворих на АГ та контролем знайдено для варіанта A/C гена AGTR1 (χ^2=4,44; ВШ=2,19 (95 % ДІ: 1,05–4,58)), що свідчить про асоціацію даного генотипу з підвищенням ризику розвитку АГ майже у 2 рази.

У хворих на АГ і НАЖХП частіше зустрічався генотип A/C на 27,72 % (χ^2=5,8; ВШ=2,58 (95 % ДІ: 1,46–9,95)) і рідше A/A на 30,09 % (χ^2=8,2; ВШ=2,74 (95 % ДІ: 1,22–10,46), ніж у контрольній групі.

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот генотипів гена AGTR1 (A1166C) між групами обстежених хворих статистично вірогідні відмінності встановлено щодо генотипу A/C: у хворих з поєднаним перебігом АГ і НАЖХП даний генотип мали на 17,72 % більше пацієнтів, ніж у групі порівняння та генотип A/A, що частіше зустрічався у хворих без НАЖХП на 25,91 % (p<0,05).

Визначення поліморфізму A1166C гена AGTR1 у обстежених нами хворих на АГ показало частоту виявлення генотипів (A/A – 55 %, A/C – 35 %, C/C – 10 %), близьку до отриманої в дослідженні A.V. Lapierre і співавторів [5]. Вивчаючи поліморфізм гена A1166C гена AGTR1 у здорових осіб і пацієнтів з АГ в аргентинській популяції (м. Сан-Луїс), автори виявили наступний розподіл генотипів: A/A – 65 %, A/C – 32 % і C/C – 3 %. Частота виявлення патологічного алеля C у хворих на АГ (0,19 %) у цьому дослідженні була значно вище, ніж у контрольній групі осіб з нормальним АТ (0,06 %). У дослідженні A.V. Lapierre і співавторів генотип C/C зустрівся тільки в одному випадку (1,6 %) – у 40-річної жінки з раннім розвитком АГ і

Таблиця – Частота виявлення генотипів поліморфізму A1166C гена AGTR1 у групах хворих і в групі контролю

Генетичні маркери	АГ (n=60)	АГ + НАЖХП (n=55)	Контрольна група (n=20)
Генотип A/A	33 (55 %)	16 (29,09 %)*°	12 (60 %)
Генотип A/C	21 (35 %)*	29 (52,72 %)*°	5 (25 %)
Генотип C/C	6 (10 %)	10 (18,19 %)	3 (15 %)

Примітки: * – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою (p<0,05), ° – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

невеликою кількістю факторів ризику [5]. Розподіл генотипів в обстеженій популяції в цілому (пацієнти з АГ і контрольна група, усього n=62) склало: A/A – 74,2 %, A/C – 24,2 % і C/C – 1,6 %, що близько до відповідних значень в європейській популяції [6, 8].

Вивчення розподілу генотипу AGTR1 у різних регіонах світу продемонструвало істотні відмінності в різних етнічних групах. Зіставляючи ці дані, Y. Liu і співавтори відзначили меншу частоту алеля C в азіатськый популяції (0-1,4 %) у порівнянні з європейською (1,7-13,0 %) [4].

Дистрибуція алеля C у афроамериканців нижче, в порівнянні з європейцями [7].

Отже, отримані результати підтверджують припущення, що можливо використовувати визначення поліморфізму A1166C гена AGTR1 для діагностики АГ у поєднанні з НАЖХП.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Таким чином, за результатами нашого дослідження, генотип A/C гена AGTR1 (A1166C) було асоційовано із поєднаним перебігом АГ і НАЖХП, тоді як протективні властивості A/A генотипу, навпаки, послаблювались.

У подальших дослідженнях планується використати отримані результати для визначення наявності взаємозв'язків із метаболічними порушеннями та структурно-функціональними змінами в печінці у хворих на артеріальну гіпертензію та неалкогольну жирову хворобу печінки.

References

1. Vyalov SS. Nealkogolnaya zhirovaya bolezn pecheni kak komponent metabolicheskogo sindroma: zhirovaya pechen i ateroskleroz. *Consilium Medicum*. 2012; 5 (14). 41–5. [Russian]
2. Sidorchuk LP. *Kompleksne likuvannya khvorikh na arterialnu gipertenziyu z urakhuvannyam polimorfizmu geniv*: avtoref. diss. … doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). MOZ Ukrayini, KhNMU. Kharkiv, 2009. 40 s. [Ukrainian]
3. Tseluyko VY, Yakovlyeva LM. Genetichni aspekti arterialnoyi gipertenziyi u khvorikh na ishemichnu khvorobu sertsya. *Arterialnaya gipertenziya*. 2013; 5 (31)Zh 16–20. [Russian]
4. Liu Y, Zhuoma C, Shan G, Cui C, Hou S, Qin W, Cai D, et al. A1166C Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in han, tibetan and YI populations. *Hypertens Res*. 2002; 25: 515–21. PMID: 12358135.
5. Lapierre AV, Arce ME, Lopez JR, Ciuffo GM. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis. *Biocell*. 2006 Dec; 30 (3): 447–55. PMID: 17375465
6. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 63–9. PMID: 8021009.
7. Gainer JV, Hunley TE, Kon V, Nadeau JH, Muldowney JA 3rd, Brown NJ. Angiotensin II type I receptor polymorphism in African Americans lower frequency of the C-1166 variant. *Biochem Mol Biol Int*. 1997; 43: 227–31. PMID: 9315301
8. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E. Angiotensinconverting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphismsassociation with early coronary disease. *Cardiovasc Res*.1998; 40: 375–9. PMID: 9893731.
9. Fletcher RW, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology*. 3 Sub ed. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 1996.
10. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (6): 646–50. PMID: 22245962. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.039

УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

ДИСТРИБУЦИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II ПЕРВОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Бабак О. Я., Зайцева М. М.

Резюме. В статье оценена дистрибуция генотипов полиморфизма A1166C гена рецептора ангиотензина II первого типа у больных артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. В результате установлено, что в группе больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени носителями генотипов A/A, A/C и C/C были 16 (29,09 %), 29 (52,72 %) и 10 (18,19 %) соответственно. Таким образом, по результатам нашего исследования, генотип A/C гена рецептора ангиотензина II первого типа (A1166C) был ассоциирован с сочетанным течением артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени, тогда как протективные свойства A/A генотипа, наоборот, ослаблялись.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа.

UDC [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

The Distribution of Genotypes of Polymorphism A1166c of the Angiotensin Ii Type 1 Receptor Gene in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Non-Alcohol Fatty Liver Disease

Babak O., Zaitseva M.

Abstract. The aim of the study is to estimate the distribution of genotypes of polymorphism A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. The study encompassed 125 patients with arterial hypertension.

Additionally, the patients with arterial hypertension were divided into subgroups depending on presence of non-alcoholic fatty liver disease: group 1 was made up of patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease (n=55), group 2 included people without non-alcoholic fatty liver disease (n=60). The control group was represented by 20 apparently healthy people.

The groups were compared according to age and sex. The diagnosis was made in accordance with valid orders of the Ministry of Health of Ukraine. All patients underwent common clinical and instrumental investigations.

The study of polymorphism of the gene of the angiotensin II receptor of the first type was carried out by means of the method of polymerase chain reaction with electrophoretic detection of findings with the use of SNP- EXPRESS assay kit produced by LLC Lіtex (Russian Federation). DNA purification out of the whole blood was performed owing to the commercial kit "DNA sorb-B" produced by InterLabService (Russian Federation) according to the instructions provided. Accuracy of genotype frequency distribution was assessed by means of correspondence of Hardy-Weinberg Equilibrium ($pi^2 + 2\ pipj + pj^2 = 1$). In accordance with Helsinki Declaration, all patients were informed about clinical study and gave their consent to assess polymorphism of the gene in question.

The obtained findings are represented in the form of average value ± standard deviation from average value (M±m). Statistical processing of the findings was carried out by means of Statistica package, version 6.0. In order to make an assessment of differences between groups in distribution, close to normal one, Pearson's criterion was used. Differences in $p<0.05$ were considered to be statistically valid.

Results. In the control group, the following distribution of the frequency of genotypes of polymorphism of the angiotensin II receptor of the first type gene (A1166C) occurred: the genotypes A/A, A/C and C/C had 12 (60 %), 5 (25 %) and 3 (15 %) persons, respectively. Genotypes A/A, A/C and C/C had 33 (55 %), 21 (35 %) and 6 (10 %) patients with hypertension respectively.

As a result, it was found that in the group of patients with combined flow of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, carriers of genotypes A/A, A/C and C/C were 16 (29.09 %), 29 (52.72 %) and 10 (18.19 %) respectively.

Patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease were more likely to have an A/C genotype of 27.72 % ($\chi^2 = 5.8$; OR = 2.58 (95% CI: 1.46-9.95)) and less often A/A for 30.09 % ($\chi^2 = 8.2$; OR = 2.74 (95% CI: 1.22-10.46) than in the control group.

Conclusions. According to our research, the genotype A/C of AGTR1 gene (A1166C) polymorphism was associated with a combined flow of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, while the protective properties of the A/A genotype, on the contrary, were attenuated.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene.

Стаття надійшла 19.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування