

УДК [616.12-008.331.1+616.36-003.826]-008.9-078:57.088.7:575.174.015.3:577.175.853

## УЧАСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166С-ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ В МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Проф. О. Я. БАБАК, М. М. ЗАЙЦЕВА

*Харківський національний медичний університет, Україна*

Досліджено участь поліморфізму A1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу в порушеннях вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Установлено, що коморбідність цих захворювань у носіїв генотипу С/С спричиняє більш виражені порушення у вигляді гіперінсулінемії, зниження чутливості тканин до інсуліну та гіпертригліцеридемії, ніж у пацієнтів із генотипами А/С і А/А.

*Ключові слова:* поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу, артеріальна гіпертензія, неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічні порушення.

Актуальність вивчення комбінації артеріальної гіпертензії (АГ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) зумовлена високою частотою розвитку загрозливих для життя хворих ускладнень, що спричиняють ці захворювання.

АГ та НАЖХП є коморбідними захворюваннями, що передбачає їх взаємопов'язаність та взаємообтяжуючий вплив. У науковій літературі взаємозв'язок АГ та НАЖХП розглядається переважно в аспекті метаболічного синдрому (МС): обидва захворювання є його окремими компонентами. Підкреслюється, що АГ і НАЖХП у межах МС мають низку спільних факторів ризику метаболічного характеру (вісцеральне ожиріння, гіперліпідемія) та спільні механізми розвитку,

до яких належать інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія.

Установлено, що гіперінсулінемія активує вивільнення із ендотеліоцитів вазоконстрикторних субстанцій (ендотелін-1, тромбоксан А2) [1, 2], стимулює синтез факторів росту [3], що спричиняє гіпертрофію гладеньких м'язів судин та призводить до збільшення периферичного судинного опору, підвищує активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, викликає затримку іонів натрію та води шляхом збільшення їх реабсорбції в каналцях нирок [4]. Усі перераховані ефекти гіперінсулінемії сприяють підвищенню артеріального тиску та призводять до формування стійкої АГ. Одночасно в умовах ІР

та гіперінсулінемії у жировій тканині відбувається активація ліполізу з вивільненням підвищеної кількості вільних жирних кислот, що надходять до печінки. Масивне надходження вільних жирних кислот та недостатнє їх окислення в печінці зумовлюють відкладення тригліцеридів (ТГ) у гепатоцитах і розвитку стеатогепатозу («перший поштовх»), який здатний прогресувати до НАЖХП («другий поштовх») із трансформацією в цироз печінки [5].

У зв'язку з негативним впливом НАЖХП на перебіг АГ виникає необхідність у перегляді діагностичних стратегій у пацієнтів із цими коморбідними захворюваннями.

Останнім часом велика увага приділяється питанням участі генних поліморфізмів у розвитку та прогресуванні мультифакторних хвороб. Урахування конкретного варіанта поліморфізму гена у хворих сприяє максимальній індивідуалізації діагностики, що значно підвищує її ефективність, дає змогу попередити розвиток ускладнень та наростання тяжкості захворювань.

Одним із генних поліморфізмів, що бере участь у розвитку АГ та порушеннях вуглеводного та ліпідного обміну, є поліморфізм А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу (AGTR1) [6]. Проте ми не знайшли даних у науковій літературі про участь поліморфізму А1166С-гена AGTR1 у метаболічних порушеннях у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП.

Мета дослідження – визначити участь поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу у порушеннях вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на АГ, сполучену з НАЖХП.

У нашому дослідженні взяли участь 55 хворих на АГ і НАЖХП. За дизайном дослідження пацієнти були розподілені на групи залежно від носійства генотипів гена AGTR1 (А1166С): до першої увійшло 10 осіб із генотипом С/С, до другої – 29 з генотипом А/С, до третьої – 16 з генотипом А/А. Діагноз установлювали відповідно до чинних наказів МОЗ України: від 24 травня 2012 року № 384 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія»; від 6 листопада 2014 року № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», а саме «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит»».

Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом відповідно до інструкції набору реагентів (виробництво ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7.

Концентрацію інсуліну встановлювали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи Insulin elisa kit (Monobind, США). Використовували ІР НОМА (Homeostasis Model As-

essment), який розраховували за формулою: інсулін (мОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л) / 22,5.

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом із використанням набору реактивів Cholesterol Liquicolor (Human, Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином, на біохімічному аналізаторі Humalyzer. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів Triglycerides GPO (Human, Німеччина). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А. М. Клімова:  $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ . Уміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W. T. Friedewald:  $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ / 2,22)$  (ммоль/л). Концентрацію холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) встановлювали за значенням співвідношення:  $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$  (ммоль/л). Отримали антропометричні показники: об'єм талії (ОТ) і стегон (ОС), ОТ/ОС, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою (індекс Кетле):  $ІМТ = вага\ (кг) / зріст\ (м^2)$ .

Дослідження алельного поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів SNP-ЕКСПРЕС (ТОВ НВФ «Літех», РФ). ДНК із цільної крові виділяли за допомогою «ДНК-сорб-В» («ІнтерЛабСервіс», РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді – Вайнберга ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно з Гельсінською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

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:  $M \pm m$ , достовірності й рівня достовірності ( $p$ ). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції ( $r$ ).

Аналіз показників вуглеводного обміну залежно від генотипів поліморфізму А1166С-гена AGTR1 виявив, що у хворих на АГ і НАЖХП (носіїв А/А-генотипу) рівень глюкози становив  $5,24 \pm 0,58$  ммоль/л, інсуліну –  $12,43 \pm 0,96$  мкОД/мл, індекс ІР НОМА дорівнював  $2,20 \pm 0,62$  ОД; у носіїв А/С-генотипу –  $5,89 \pm 0,31$  ммоль/л,  $16,17 \pm 0,71$  мкОД/мл,  $4,01 \pm 0,72$  ОД відповідно; у носіїв С/С-генотипу –  $5,07 \pm 0,26$  ммоль/л,  $21,81 \pm 1,26$  мкОД /мл і  $6,38 \pm 0,54$  ОД (табл. 1).

Співставлення показників вуглеводного обміну залежно від різних генотипів гена AGTR1 (А1166С)

Таблиця 1

## Показники вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію, сполучену з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) (M±m)

Показники	Генотипи гена AGTR1 (A1166C)			p
	C/C, n = 10	A/C, n = 29	A/A, n = 16	
Глюкоза крові, ммоль/л	5,07±0,26	5,89±0,31	5,24±0,58	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Інсулін, мкОД /мл	21,81±1,26	16,17±0,71	12,43±0,96	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
НОМА, ОД	6,38±0,54	4,01±0,72	2,20±0,62	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Примітка:  $p_{1-2}$  – вірогідність відмінностей між носіями СС та АС генотипів;  $p_{1-3}$  – вірогідність відмінностей між носіями СС та АА генотипів;  $p_{2-3}$  – вірогідність відмінностей між носіями АС та АА генотипів. Те саме у табл. 2–4.

Таблиця 2

## Конституційні показники у хворих на артеріальну гіпертензію, сполучену із неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) (M±m)

Показник	Генотипи гена AGTR1 (A1166C)			p
	C/C, n = 10	A/C, n = 29	A/A, n = 16	
ОТ, см	103,49±1,56	102,92±1,54	102,48±1,72	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ОС, см	99,18±1,61	98,11±1,73	98,06±1,48	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ОТ/ОС	1,04±0,02	1,04±0,03	1,04±0,04	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,58±2,12	26,16±2,11	25,44±1,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

у хворих на АГ і НАЖХП показало, що у носіїв генотипу С/С рівень інсуліну був вищим на 23,38 і 43,01% порівняно з генотипами А/С і А/А, а індекс ІР НОМА – на 37,15 і 65,52% відповідно ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із генотипом А/С відзначено достовірно вищий на 23,13% рівень інсуліну, ніж у носіїв генотипу А/А ( $p < 0,05$ ). Щодо рівнів глюкози достовірних відмінностей залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну залежно від генотипів гена AGTR1 у хворих на АГ і НАЖХП свідчить, що носії генотипу С/С мають більш виражені порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з генотипами А/С і А/А більш стійкі до глюкометаболічних порушень. Отримані дані дають змогу припустити, що алей С є патологічним варіантом поліморфізму гена AGTR1 (A1166C).

Конституційні дані обстежених пацієнтів не відрізнялись залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Оцінюючи ліпідний обмін у хворих на АГ і НАЖХП, ми не встановили достовірних відмінностей між рівнями ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Рівень ЗХС перебував у діапазоні 5,61±0,53 – 5,84±0,34 ммоль/л, ХС ЛПВЩ дорівнював 1,87±0,11 ммоль/л у носіїв генотипу А/А, 1,83±0,07 ммоль/л – у носіїв генотипу А/С та 0,76±0,08 ммоль/л – у осіб з С/С-генотипом, ХС ЛПНЩ – 3,79±0,09 ммоль/л, 3,82±0,11 ммоль/л і 3,95±0,16 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 0,87±0,08 ммоль/л, 0,90±0,09 ммоль/л і 0,96±0,11 ммоль/л, а КА – 3,76±0,12; 3,89±0,09 і 4,23±0,11 відповідно.

Рівень ТГ у групі пацієнтів із С/С-генотипом був достовірно на 51,91 і 55,02% вищим, ніж у хворих із генотипами А/С і А/А: 4,18±0,46; 2,01±0,28 і 1,88±0,36 ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, головною особливістю перебудови ліпідного обміну у хворих на АГ у поєднанні з НАЖХП є статистично достовірна гіпертригліцеридемія,

Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію, сполучену із неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від генотипів гена AGTR1 (A1166C) (M±m)

Показник	Генотипи гена AGTR1 (A1166C)			p
	C/C, n = 10	A/C, n = 29	A/A, n = 16	
ЗХС, ммоль/л	5,84±0,34	5,71±0,42	5,61±0,53	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	4,18±0,46	2,01±0,28	1,88±0,36	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,76±0,08	1,83±0,07	1,87±0,11	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,95±0,16	3,82±0,11	3,79±0,09	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,96±0,11	0,90±0,09	0,87±0,08	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КА	4,23±0,11	3,89±0,09	3,76±0,12	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблиця 4

Матриця інтеркореляцій між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів і генотипами гена AGTR1 у хворих на артеріальну гіпертензію, сполучену із неалкогольною жировою хворобою печінки

Показник	Генотип гена AGTR1 (A1166C)		
	C/C	A/C	A/A
Глюкоза	0,19	0,21	-0,15
Інсулін	0,64*	0,20	-0,19
НОМА	0,52*	0,22	-0,21
ІМТ	0,87*	0,22	-0,45*
ОТ	0,18	0,19	-0,14
ОС	0,17	0,19	-0,16
ОТ/ОС	0,18	0,11	-0,21
ЗХС	0,16	0,12	-0,20
ТГ	0,71*	0,13	-0,18
ХС ЛПВЩ	0,20	0,21	0,15
ХС ЛПНЩ	0,11	0,16	-0,19
ХС ЛПДНЩ	0,16	0,22	-0,21
КА	0,21	0,22	-0,09

\*  $p < 0,05$ ,  $r_{crit} = 0,24$ .

## Список літератури

1. Sartipy P. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance / P. Sartipy, D.J. Loskut-

яка асоційована зі С/С-генотипом поліморфізму A1166C гена AGTR1.

Дослідження характеру взаємозв'язків між отриманими показниками та генотипами гена AGTR1 у хворих на АГ і НАЖХП відображено в табл. 4. Визначено прямі кореляційні зв'язки між генотипом С/С та рівнем інсуліну ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ), ІР НОМА ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Зворотний кореляційний зв'язок було встановлено між генотипом А/А та ІМТ ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

Результати нашої роботи свідчать про залучення поліморфного локусу A1166C гена AGTR1 у формування порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, що відповідає даним літератури [8, 9].

Натомість зазначене у роботі [10] достовірне переважання генотипу А/С поліморфізму A1166C гена AGTR1 у хворих на АГ з ІМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> у ході нашого дослідження не спостерігалось. Таким чином, єдиної думки щодо функціональних ефектів генетичного поліморфізму A1166C немає, тому це є предметом подальших наукових дискусій.

Проведене дослідження дає змогу зробити висновок про те, що коморбідність артеріальної гіпертензії та неалкогольної жирової хвороби печінки у носіїв генотипу С/С спричиняє більш виражені порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у вигляді гіперінсулінемії, зниження чутливості тканин до інсуліну та гіпертригліцеридемії, ніж у пацієнтів із генотипами А/С і А/А, які виявляють більшу стійкість до глюко-метаболических порушень.

- off // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 2003.— Vol. 100.— P. 7265–7270.

2. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice / N. Sato, K. Kobayashi, T. Inoguchi [et al.] // *Endocrinol.*— 2005.— Vol. 146, № 1.— P. 273–279.
3. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S. J. Cleland, J. R. Petrie, S. Ueda [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 1998.— № 25 (3–4).— P. 175–184.
4. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity / J. E. Hall, M. W. Brands, J. R. Henegar [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 1999.— Vol. 892.— P. 91–107.
5. *Dajani A.* Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Where do we Stand? An Overview / A. Dajani, A. A. Hammour // *Saudi J. Gastroenterol.*— 2016.— № 22 (2).— P. 91–105.
6. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population / S. Mehri, S. Mahjoub, S. Hammami [et al.] // *Molecular. Biology Reports.*— 2012.— Vol. 39 (4).— P. 4059–4065.
7. *Барбина А. А.* Полиморфизм генов ACE (I/D), AGTR1 (A1166C) и FGA (THR312ALA) у больных с метаболическим синдромом и их связь с лабораторными факторами риска атеросклероза: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 03.01.03 «Кардиология» / А. А. Барбина.— СПб., 2014.— 18 с.
8. Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphisms in the Cardiovascular Health Study: Relation to Blood Pressure, Ethnicity, and Cardiovascular Events / L. A. Hindorff, S. R. Heckbert, R. Tracy [et al.] // *Am. J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 15, № 12.— P. 1050–1056.
9. Association Between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis / H. Zhang, M. Sun, T. Sun [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.*— 2011.— Vol. 32, № 5.— P. 341–438.
10. *Кулікова М. В.* Діагностична значимість поліморфізмів генів ренін-ангіотензинової системи та маркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук; спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / М. В. Кулікова.— Харків, 2016.— 21 с.

### УЧАСТИЕ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C-ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II ПЕРВОГО ТИПА В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

О. Я. БАБАК, М. М. ЗАЙЦЕВА

Исследовано участие полиморфизма A1166C-гена рецептора ангиотензина II первого типа в нарушениях углеводного и липидного обменов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Установлено, что коморбидность этих заболеваний у носителей генотипа C/C вызывает более выраженные нарушения в виде гиперинсулинемии, снижения чувствительности тканей к инсулину и гипертриглицеридемии, чем у пациентов с генотипами A/C и A/A.

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

### PARTICIPATION OF POLYMORPHISM OF A1166C GENE OF TYPE 1 ANGIOTENSIN II RECEPTOR IN METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASES

O. Ya. BABAK, M. M. ZAITSEVA

The involvement of polymorphism of A1166C gene of type 1 angiotensin II receptor in disorders of carbohydrate and lipid metabolism in patients with arterial hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. It was established that comorbidity of these diseases in carriers of C/C genotype causes more distinct violations in the form of hyperinsulinemia, decrease of tissue sensitivity to insulin and hypertriglyceridemia than in patients with genotypes A/C and A/A.

*Key words:* polymorphism of A1166C gene of type 1 angiotensin II receptor, arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic disorders.

Надійшла 10.10.2017