

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ НАТРИЙЗАВИСИМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Профессор В.И. ЦЕЛУЙКО, А.Б. ЛЬВОВА, к. б. н. Н.А. КРАВЧЕНКО

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Институт терапии АМН Украины, Харьков*

Исследована роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в формировании солечувствительности и клиническом течении натрийзависимой АГ, его воздействие на центральную и внутрисердечную гемодинамику. Установлено, что I/D полиморфизм гена АПФ оказывает большое влияние на течение АГ как у солечувствительных, так и у соленечувствительных пациентов, в формировании солечувствительности принимает участие инсерционная аллель гена АПФ.

Роль генетических факторов в развитии артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время является доказанной. Большинство работ, касающихся этой проблемы, посвящено изучению мутаций генов, связанных с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), что обусловлено ее центральной ролью в регуляции АД. Наряду с прессорными эффектами РААС оказывает влияние на регуляцию кровообращения, задержку натрия и воды, процессы гипертрофии, пролиферации и фиброза, свертывания крови, стимулирует симпатическую активность и активирует центр п. vagus [1]. Клиническими и экспериментальными исследованиями доказана важная роль РААС в определении тяжести клинических проявлений и прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Чаще всего в качестве гена — кандидата эссенциальной АГ (ЭАГ) рассматривается ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), для которого характерен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в 16-м интроне хромосомы 17q 23. Наличие или отсутствие фрагмента длиной 300 нуклеотидных пар (н.п.) принято считать маркером полиморфизма гена АПФ, для инсерции (I) характерен фрагмент 490 н.п., а для делеции (D) — 190 н.п. При этом рассматриваются как прямая связь инсерционно-делеционного полиморфизма гена с развитием АГ, так и возможные опосредованные механизмы (нарушение метаболизма глюкозы или гиперинсулинемия, снижение чувствительности к соли, влияние на синтез брадикинина) или комбинированное влияние полиморфизма и других причин (беременность, заболевания почек) [2].

Механизмы реализации наследственной предрасположенности к АГ, возможно, также связаны с повышенной чувствительностью к соли. Высказывается предположение о существовании генетически обусловленной повышенной чувствительности к натрию [3; 4]. Повышенное потребление поваренной соли в ряде случаев может быть связано со снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что вызывает непроизвольное увеличение потребления соли и последующее развитие АГ [5]. S. Francke et al. [6] исследовали связь между солевой чувствительностью и полиморфизмом 5 генов-кандидатов, участвующих в развитии ЭАГ. Определялся I/D полиморфизм гена АПФ, калликреина, ангиотензиногена (АТГ), гена

рецепторов I типа к ангиотензину II (РАТ1) и ренина. Полученные данные показали прямую и достоверную связь между I/D полиморфизмом гена АПФ (D-аллель) и повышенной солевой чувствительностью и отсутствие такой связи с другими генами-кандидатами.

Сходные данные были получены N. Kato et al. [7]. Giner V. et al. [8] также обнаружили тесную связь генотипа АПФ с повышением АД в ответ на солевую нагрузку у солечувствительных пациентов с ЭАГ, однако, по мнению авторов, повышенная солевая чувствительность связана с инсерционной аллелью (ID-генотип). По данным исследования, проведенного в Японии [9], среди лиц с ЭАГ и II-генотипом солечувствительные пациенты встречались чаще, при этом активность ренина плазмы была одинаковой как в группе солечувствительных, так и в группе солерезистентных пациентов. Частота I-аллели у солечувствительных лиц была значительно выше, чем у солерезистентных. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что I/D полиморфизм гена АПФ является у японцев генетическим контрибутором зависимости АД от солевой чувствительности независимо от активности ренина плазмы.

В другом исследовании [10] изучалась связь между солевой чувствительностью и АД в зависимости от полиморфизма гена АПФ и АТГ у нормотензивных лиц, которые были разделены на солечувствительных и солерезистентных в зависимости от реакции АД на введение натрия. Результаты этого исследования свидетельствуют о наличии связи между повышенной солевой чувствительностью и II-генотипом АПФ и об отсутствии связи с мутациями гена АТГ. Эти данные позволили авторам утверждать, что I аллель гена АПФ может вносить вклад в рецессивный тип наследования повышенной чувствительности АД к соли у нормотоников. S. Hunt et al. [11], напротив, обнаружили связь повышенной солевой чувствительности с полиморфизмом гена АТГ и отметили у лиц с M 235T-аллелью гена АТГ и солевой зависимостью более существенное снижение АД в ответ на ограничение поступления натрия. Связь M 235T полиморфизма гена АТГ с солечувствительностью показана также в исследовании D. Cusi et al. [12].

Таким образом, на сегодняшний день результаты изучения связи полиморфизма гена АПФ с формированием повышенной солевой чувствительности

у пациентов с АГ, равно как и у лиц с нормальным уровнем АД, противоречивы и не дают возможности сделать однозначные выводы. Недостаточно изученным остается также вопрос о влиянии I/D полиморфизма гена АПФ на тяжесть клинического течения АГ у солечувствительных пациентов.

Учитывая сказанное, мы поставили перед собой задачу исследовать роль полиморфизма гена АПФ в формировании солечувствительности и его влияние на клиническое течение натрийзависимой АГ (НЗАГ).

Было обследовано 46 больных мягкой и умеренной ЭАГ. Диагноз ЭАГ ставили методом исключения вторичных форм АГ на основании анамнестического анализа и данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Течение АГ оценивали по уровню АД согласно рекомендациям ВОЗ (1999): к мягкой АГ относили САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст., к умеренной — САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст. В исследование включали пациентов, у которых на фоне двухнедельной отмены всех антигипертензивных препаратов среднее офисное АД, измеренное в положении сидя в первой половине дня, равнялось 140/90 мм рт. ст. и выше.

Среди обследованных было 27 (58,7%) мужчин и 19 (41,3%) женщин, средний возраст пациентов составлял $53,1 \pm 1,8$ года, давность АГ — в среднем $7,7 \pm 0,5$ года.

По результатам теста с солевой нагрузкой больные были разделены на две группы: в первую вошли 23 пациента с НЗАГ, во вторую — столько же больных с натрийнезависимой АГ (ННАГ).

При анализе I/D полиморфизма гена АПФ среди всех обследованных встречаемость аллели D и генотипа DD оказалась выше, чем аллели I и гомозигот по аллели I, более чем в 1,5 раза ($p < 0,01$) (рис. 1).

Частота DD-генотипа в первой группе составила 26,1%, во второй — 60,8% (разница более чем в 2 раза, $p < 0,01$); в первой группе в 2 раза чаще, чем во второй, определялся ID-генотип (соответственно 43,5 и 21,7%, $p < 0,01$) (рис. 2).

Среди больных с DD-генотипом достоверно чаще встречалась отягощенная наследственность по ЭАГ

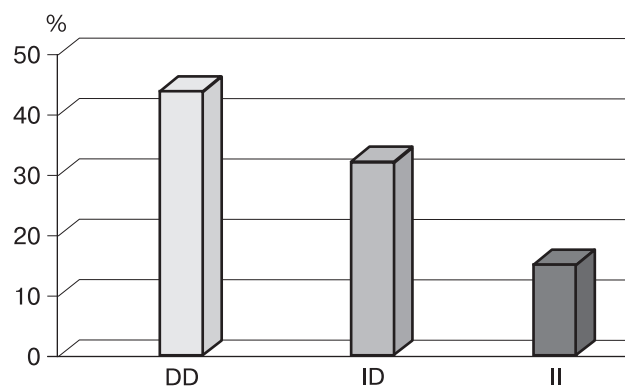


Рис. 1. Распределение генотипов I/D полиморфизма гена АПФ у обследованных больных

и сопутствующая ИБС (табл. 1), что соответствует данным литературы о влиянии этого генотипа на распространенность ЭАГ и ИБС [14; 15–17; 18]. При этом частота DD-генотипа у больных с сопутствующей ИБС составила 75%, генотипа ID — 60%.

Анализ данных анамнеза отдельно в каждой клинической группе также позволил обнаружить связь аллели D с отягощенной наследственностью по ЭАГ. В группе с ННАГ частота отягощенного анамнеза у больных с генотипом DD составила 75%, в группе с НЗАГ — 100%. Чуть реже (соответственно 60 и 80%) отягощенная наследственность встречалась у больных с генотипом ID.

У больных НЗАГ, имеющих ID-генотип, АГ в 87,5% случаев сочеталась с сахарным диабетом и в 80% — с ожирением. У больных ННАГ АГ наиболее часто (41,6%) сочеталась с ожирением у гомозигот по аллели D. Связь генотипа АПФ с частотой сахарного диабета в этой группе не была выявлена. Такой фактор риска развития АГ, как избыточное потребление поваренной соли, чаще встречался у пациентов, имеющих аллель I (ID и II-генотип). Больные НЗАГ с генотипом ID отметили у себя избыточный солевой режим в 90%, больные ННАГ с этим генотипом — в 80% случаев. Среди лиц с I аллелью высокий порог вкусовой чувствительности (ПВЧ) к соли имели более половины, и только у одного пациента с II-генотипом он оказался ниже 0,16%, т.е. ниже среднего. У больных НЗАГ ПВЧ к соли был выше среднего у 19 больных (82,6%), из которых резко повышен (больше 0,32%) — у 10 (43,5%). У 9 пациентов из 10 (90%) с ID-генотипом ПВЧ к соли был выше 0,32%, больные с генотипом II все (100%) имели высокий ПВЧ. В группе с ННАГ большинство больных (60,8%) имели средний ПВЧ к соли независимо от генотипа (рис. 3).

С целью выявления статистической достоверности взаимосвязи между генотипом АПФ и некоторыми клинико-гемодинамическими особенностями течения АГ у больных НЗАГ, а также с целью установления степени влияния генетического полиморфизма гена АПФ на формирование солечувствительности мы провели корреляционный анализ этих параметров с использованием метода χ^2 и расчетом коэффициента

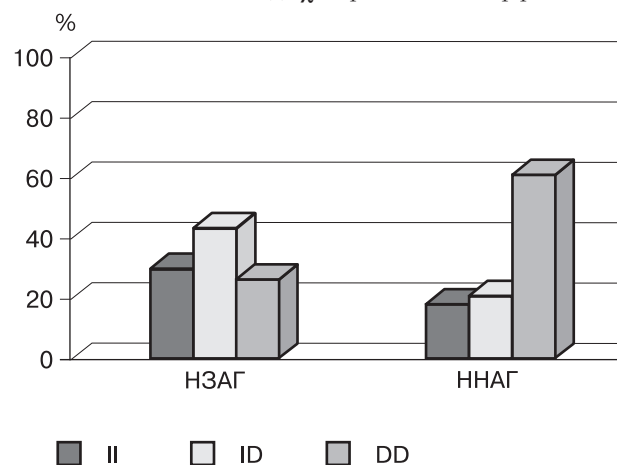


Рис. 2. Частота распределения генотипов I/D полиморфизма гена АПФ у больных с натрийзависимой и натрийнезависимой АГ

Клиническая характеристика больных ЭАГ различными генотипами гена АПФ

Клинические данные	Генотип		
	DD, n = 20	ID, n = 15	II, n = 11
Возраст, лет	53,4±2,2	52,5±3,3	53,5±4,9
Пол,%			
М	65	53,4	54,5
Ж	35	46,6	45,5
Индекс массы тела	28,2±0,9	31,9±1,5	26,6±0,8
Офисное АД, мм рт. ст.			
САД	152,5±2,1	150,4±2,6	152,7±2,6
ДАД	90,8±1,4	93,0±1,8	88,2±2,8
Давность АГ, лет	8,0±0,8	7,8±0,9	7,1±1,1
Отягощенная наследственность по ЭАГ,%	85	66,7	36,4
Избыточное потребление поваренной соли,%	25	86,7	63,6**
Ожирение,%	35	60	18,2**
ИБС,%	75	60	27,3*
В том числе инфаркт миокарда	10	—	—
Сахарный диабет	55	40	36,4
ПВЧ к соли,%:			
высокий (0,32 и выше)	40	60	54,5
средний (0,16)	35	40	36,4
низкий (0,08 и ниже)	25	—	9,1

Достоверность различий между группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

взаимной сопряженности (С). В результате были получены следующие данные.

У больных обеих групп установлена тесная и достоверная связь с I/D полиморфизмом гена АПФ избыточного потребления поваренной соли ($p < 0,01$), ожирения ($p < 0,01$) и частоты ИБС ($p < 0,05$). Не обнаружено статистически достоверной связи между генотипом АПФ и ПВЧ к соли, а также между генотипом АПФ и сахарным диабетом. Однако при анализе этих же параметров отдельно в каждой группе такая связь была обнаружена у солечувствительных пациентов. Полиморфизм гена АПФ у этих больных, как видно из данных табл. 2, тесно и статистически достоверно коррелировал у них с отягощенной наследственностью по ЭАГ, избыточным солевым режимом, частотой ИБС, ожирения и наличием сахарного диабета. У больных ННАГ установлена достоверная взаимосвязь генотипа АПФ с отягощенной наследственностью и ожирением.

венностью и ожирением.

Сравнительный анализ исходных показателей суточного мониторинга АД с применением метода дисперсионного анализа показал, что у солечувствительных больных с генотипом DD достоверно более высокие ($p < 0,05$) вариабельность ДАД как в целом за сутки, так и отдельно в дневной и ночной периоды, а также показатели «нагрузки давлением» (временной индекс — ВИ,% и индекс площади (ИП), мм рт. ст. как для САД, так и для ДАД. При этом по средним параметрам САД и ДАД группы статистически не различались. В группе больных НЗАГ установлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) в средних показателях ДАД, которые были выше у больных с ID-генотипом. У этих больных с такой же степенью достоверности, как и у больных ННАГ, прослеживалось влияние полиморфизма гена АПФ (ID-генотип) на вариабельность САД, суточный ритм (процент снижения АД в ночное время — СИ) АД по показателям

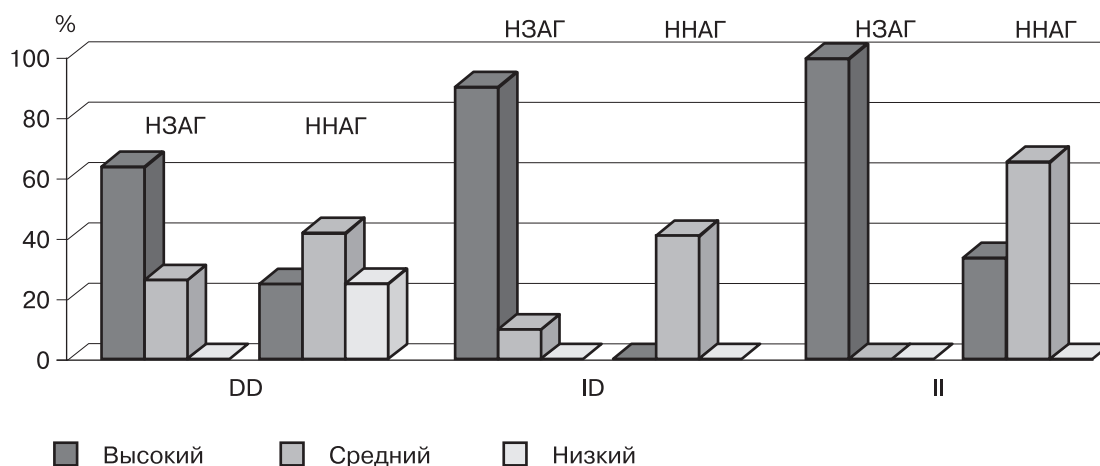


Рис. 3. Соотношение порога вкусовой чувствительности к соли и полиморфизма гена АПФ у обследованных больных

Таблица 2

Корреляционная зависимость между полиморфизмом гена АПФ и некоторыми клиническими данными больных

Клинический параметр	Отношение коэффициента сопряженности к уровню статистической достоверности, С/р	
	больные НЗАГ, n = 23	больные ННАГ, n = 23
ИБС	0,56/ < 0,01*	0,23/ > 0,05
Сахарный диабет	0,45/ < 0,01*	0,28/ > 0,05
Избыточный солевой режим	0,52/ < 0,01*	0,28/ > 0,05
Отягощенная наследственность по ЭАГ	0,55/ < 0,01*	0,35/ < 0,05*
Ожирение	0,51/ < 0,01*	0,39/ < 0,01*

* Корреляционная зависимость между клиническим параметром и генотипом АПФ статистически достоверна.

СИ АДср и СИ САД, а также на показатели «нагрузки давлением» (ВИ и ИП для САД и ДАД).

Анализ параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики не показал достоверной разницы в показателях у больных АГ, имеющих различные генотипы I/D-полиморфизма гена АПФ. Сравнительный анализ этих же параметров отдельно у больных с НЗАГ и ННАГ показал, что у солечувствительных больных АГ с DD-генотипом размеры левых полостей сердца, правого желудочка и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) больше, чем у солечувствительных (табл. 3). У гетерозигот размеры ЛЖ также оказались больше в группе с НЗАГ (при статистически не различающихся средних величинах ММЛЖ и ИМЛЖ). У больных НЗАГ с генотипами DD и ID

были достоверно более высокими минутный и ударный объемы сердца (МОС и УОС) и СИ. В группе больных с II-генотипом статистически достоверной разницы не получено ни по одному параметру.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных НЗАГ чаще встречается ID-генотип гена АПФ. Низкая вкусовая чувствительность к соли и избыточный солевой режим также чаще отмечаются у больных с аллелью I (ID и II-генотипы), что позволяет сделать вывод о том, что в формировании солечувствительности у больных ЭАГ принимает участие инсерционная аллель гена АПФ. Полученные нами данные согласуются с данными ряда других исследований [8–10], связывающих солечувствительность с I аллелью. Отягощенная наследственность по ЭАГ у больных НЗАГ

Таблица 3

Кардиометрические и гемодинамические параметры у больных в зависимости от полиморфизма гена АПФ

Параметр	Генотип			
	DD		ID	
	НЗАГ, n = 8	ННАГ, n = 12	НЗАГ, n = 10	ННАГ, n = 5
КДРлж, см	5,10±0,1	4,36±0,2**	4,82±0,2	4,35±0,08*
КСРлж, см	3,38±0,08	3,05±0,2	3,14±0,2	2,84±0,07
КДОлж, см ³	124,8±8,6	82,1±10,7**	109,4±8,6	85,6±3,8*
КСОлж, см ³	46,8±2,5	39,0±7,3	39,7±4,6	30,6±2,1
ТМЖПд, см	1,15±0,06	1,18±0,07	1,14±0,06	1,1±0,05
ТЗСд, см	1,23±0,1	1,13±0,02	1,12±0,06	1,1±0,05
ЛП, см	4,06±0,2	3,7±0,2	3,96±0,3	3,78±0,2
ПЖ, см	2,33±0,08	2,06±0,07*	2,16±0,1	2,22±0,09
ММЛЖ, г	167,2±7,2	147,0±4,5*	149,0±10,9	141,2±5,7
ИММЛЖ, г/м ²	130,8±9,3	114,8±3,3	117,2±10,2	107,5±7,9
ФВ, %	62,0±1,4	58,1±3,3	63,6±2,8	64,2±1,5
УОС, см ³	77,9±6,8	49,2±3,2*	69,6±6,2	55,1±2,7*
МОС, л/мин	5,5±0,5	3,46±0,3**	5,62±0,8	3,98±0,2*
СИ, л/мин/м ²	4,3±0,4	2,57±0,2**	4,36±0,6	2,98±0,2*
ОТС	0,48±0,03	0,54±0,01	0,47±0,04	0,52±0,03

Достоверность различий между группами: * p < 0,05, ** p < 0,01.

КДРлж, КСРлж – конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ;

КДОлж, КСОлж – конечные диастолический и систолический объемы ЛЖ;

ТМЖПд, ТЗСд – толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ;

ЛП, ПЖ – размеры левого предсердия и правого желудочка;

ММЛЖ, ИММЛЖ – масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ;

ФВ – фракция выброса;

УОС, МОС – ударный и минутный объем сердца;

ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ.

связана, по-видимому, с аллелью D (DD-генотип), как и у больных ННАГ. Полиморфизм гена АПФ у солечувствительных больных тесно взаимосвязан с «солевым аппетитом», ожирением и сахарным диабетом, а также с частотой ИБС у этих больных.

Генетический полиморфизм гена АПФ (D аллель) оказывает негативное влияние на суточный профиль АД и у солечувствительных, и у солечувствительных пациентов. Наиболее неблагоприятным генотипом в этом отношении у больных НЗАГ является DD-генотип, а у больных ННАГ — генотип ID.

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать следующее заключение.

Существует связь особенностей клинического тече-

ния НЗАГ с I/D полиморфизмом гена АПФ. У пациентов с повышенной чувствительностью к натрию и ЭАГ достоверно чаще определяется генотип ID. В то же время среди них достоверно чаще встречаются лица с ожирением, сахарным диабетом и сопутствующей ИБС.

В формировании солечувствительности принимает участие инсерционная аллель гена АПФ. Отягощенная наследственность по ЭАГ связана с аллелью D независимо от чувствительности к соли. Генотип АПФ (D аллель) оказывает негативное влияние на суточный профиль АД независимо от солечувствительности, а у больных НЗАГ играет определенную роль в формировании типа центральной гемодинамики и в процессах ремоделирования сердца.

Л и т е р а т у р а

1. Дзяк Г. В., Колесник Т. В. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн.— 1998.— № 6.— С. 29–33.
2. Целуйко В. Й., Чернишов В. А. Генетика артеріальної гіпертензії // Журн. АМН України.— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 666–676.
3. Волков В. С., Романова Н. П. Уровень артериального давления и реакция сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональный стресс у юношей с мягкой артериальной гипертензией в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли // Кардиология.— 1998.— Т. 38, № 3.— С. 42–45.
4. Cardiovascular response to salt in subjects with a family history of hypertension / H. Lopes, M. Stojiljkovic, D. Zhang, B. Egan // Hypertension.— 2002.— Vol. 20. Suppl. 4.— P. S336.
5. Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертензии: привычка или потребность? / К.А. Мерзон, Т.Н. Логовеева, Л.Н. Щетинин и др. // Кардиология.— № 3.— С. 96–97.
6. Quantitative association study with five candidate genes for essential hypertension and salt-sensitivity in normotensive subjects / S. Francke, S. Hager, P. Frognel et al. // Hypertension.— 1999.— Vol. 17. Suppl. 3.— P. S87.
7. Genetic analysis of candidate gene polymorphism in salt sensitive blood pressure increase / N. Kato, T. Kanda, M. Sagara et al. // Ibid.— 2002.— Vol. 20. Suppl. 4.— P. S16.
8. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and salt-sensitivity in essential hypertension / V. Giner, E. Poch, J. Oriola et al. // Ibid.— 1999.— Vol. 17. Suppl. 3.— P. S171.
9. Polymorphic factors and salt five candidate genes for essential hypertension and salt-sensitivity in normotensive subjects / H. Hiraga, T. Oshima, M. Yoshimura et al. // Ibid.— 1999.— Vol. 17. Suppl. 3.— P. S87.
10. Increased prevalence of homozygosity for the insertional allele (I) of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene in salt-sensitive normotensive subjects / S. Francke, M. Lennarz, M. Ludwig et al. // Conifer is a trademark of Excerpta Med. Medic. Communic.— B. V. Amsterdam, 1999.— Abs. 4B.4.2167.
11. Hunt S., Geleijnse J., Wu L. Enhanced blood pressure response to mild Na restriction in subjects with 235T angiotensinogen gene // Am. J. Hypertens.— 1999.— Vol. 12.— P. 460–466.
12. Polymorphism of a-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi, C. Barlassina, T. Az-zani et al. // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1353–1357.
13. Weinberger M. N. Salt sensitivity of blood pressure in humans // Hypertension.— 1996.— Vol. 27.— P. 481–490.
14. Мухоморов В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп.— М.: Мед. инф. агентство, 2002.— 448 с.
15. Margues G. M.D., Krieger J.E., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension // Hypertension.— 2002.— Vol. 20. Suppl. 4.— P. S263.
16. I/D polymorphism of ACE gene as a marker of different cardiovascular disease. Relations with hypertension, coronary atherosclerosis and restenosis after coronary stent implantation / F. Ribichini, V. Ferrero, M. Feola et al. // Am. J. Hypertens.— 2000.— Vol. 13. Suppl. 68A-7.— P. C001.
17. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy / H. Schunkert, H. Hene, S.R. Holmer et al. // N. Engl. J. Med.— 1994.— Vol. 330.— P. 1634–1638.
18. Wu K., Ye Q., Xie L. The association polymorphism of renin-angiotensinogen genes and hypertension in Chinese // Hypertension.— 1999.— Vol. 17. Suppl. 3.— P. 297.

Поступила 12.02.2004

POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE IN PATIENTS WITH SODIUM-DEPENDENT ARTERIAL HYPERTENSION

V.I. Tseluiko, A.B. Lvova, N.A. Kravchenko

S u m m a r y

The role of angiotensin-converting enzyme gene in forming salt sensitivity and clinical course of sodium-dependent arterial hypertension (AH) as well as its influence on the central and intracardiac hemodynamics has been investigated. I/D polymorphism of ACE gene has been established to influence considerably the course of AH both in salt sensitive and salt insensitive patients; insertion allele of ACE gene plays a role in forming salt sensitivity.