

УДК 575.113:616.12-008.331+616.12-005:575.18

## ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА AGT 174 (C > T) НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИБС

<sup>1</sup>Котловский М.Ю., <sup>1</sup>Котловская О.С., <sup>1</sup>Кириченко Д.А., <sup>2</sup>Говорун В.М.,  
<sup>1</sup>Шестакова Л.А., <sup>1</sup>Котловский Ю.В.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Красноярск, e-mail: csrl.ok@gmail.com;

<sup>2</sup>НПО «Литех», Москва

Исследование мужчин и женщин, здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте 45–64 лет, показывает наличие гендерной зависимости функциональной активности органов и систем организма от генотипов СС и СТ гена ангиотензина AGT 174 (C > T). Мужчины носители генотипа СС ассоциируют с более низкими – систолическим АД, С пептидом и активностью щелочной фосфатазы при более высокой коллаген-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Более высокая степень патологии у носителей СТ генотипа ассоциирует с более высокими – систолическим АД, С пептидом и щелочной фосфатазой при более низкой коллаген-индуцируемой агрегации тромбоцитов. У женщин наоборот, СС генотип, по сравнению с СТ ассоциируется с более высокими общим холестерином, липопротеидами низкой плотности, концентрацией фибриногена, фактором Виллебранда, более низкими протромбиновым временем и международным нормализованным отношением. Связь генотипа СС с патологией в группе женщин объясняется питанием с употреблением избытка жирной пищи и более высоким уровнем холестерина.

**Ключевые слова:** гипертония, ангиотензиноген, полиморфизм, ишемическая болезнь сердца

## GENDER DIFFERENCES INFLUENCE OF POLYMORPHISM AGT 174 (C > T) ON FUNCTION OF SYSTEM OF AN ORGANISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

<sup>1</sup>Kotlovskiy M.U., <sup>1</sup>Kotlovskaya O.S., <sup>1</sup>Kirichenko D.S., <sup>2</sup>Govorun V.M.,  
<sup>1</sup>Shestakova L.A., <sup>1</sup>Kotlovskiy U.V.

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voino-Yasenetsky,  
Krasnoyarsk, e-mail: csrl.ok@gmail.com;

<sup>2</sup>SIO «Litekh», Moscow

The study of men and women, healthy and chronic coronary artery disease patients with and without hypertension at the age of 45–64, shows the existence of gender differences in the functional activity of organs and body systems according to CC and CT genotypes of the gene of angiotensin AGT 174 (C > T). Men with CC genotype is associated with lower – systolic blood pressure, C-peptide and alkaline phosphatase at a higher collagen-induced platelet aggregation. A greater degree of pathology in patients with CT genotype was associated with higher – systolic blood pressure, C-peptide and alkaline phosphatase at a lower collagen-induced platelet aggregation. For women, on the contrary, CC genotype, compared with CT is associated with higher total cholesterol, low density lipoproteins, the concentration of fibrinogen, von Willebrand factor and lower – prothrombin time and international normalized ratio. Pathological burden in the CC genotype group of women is explained by the type of food with the use of excess fat and higher cholesterol levels.

**Keywords:** hypertension, angiotensinogen, polymorphism, coronary artery disease

В настоящее время установлено, что сердечно-сосудистые заболевания являются многофакторным заболеванием. Генетический механизм возникновения мультифакториальных заболеваний является наиболее сложным, так как в основе его лежат комбинации различных причин [4, 5]. Мультифакториальные заболевания являются результатом взаимодействия наследственных (генетических) факторов и неблагоприятных условий внешней среды, относительная роль которых различна в каждом конкретном случае [2]. Этиопатогенетическую основу мультифакториальных заболеваний составляют функционально ослабленные варианты определенных генов (генов

«предрасположенности»), повреждающий эффект которых реализуется на фоне действия неблагоприятных социальных факторов и влияния внешней среды. Разработка на этой основе комплекса до симптоматического генетического тестирования для пациента является важной задачей современной медицины. Исследование роли генетических факторов при таких заболеваниях является одним из наиболее перспективных направлений современной генетики и приоритетной областью здравоохранения. Такие исследования составляют методическую основу нового научно-практического направления – предиктивной (предсказательной) медицины, которая занимается

изучением наследственной предрасположенности к таким болезням. Ангиотензиноген (AGT), мутация которого является объектом этого исследования, синтезируется печенью и служит предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной активностью. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина-II [1, 3].

**Цель исследования** – определение влияния полиморфизма гена ангиотензиногена AGT 174 (C > T) в группе пациентов с хронической формой ИБС и гипертонией, характеризующихся наличием факторов риска по питанию, на функции органов и систем в зависимости от пола.

**Материалы и методы исследования**

Исследуемая группа включала 102 относительно здоровых пациента, а также болеющих хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих диагноз гипертонии. Больные находились на амбулаторном лечении конкором и кардиомагнилом (действующее соединение аспирина). Группы обследуемых имели возрастной интервал от 45 до 64 лет. Отличий по возрасту между обследуемыми группами без (54,00 ± 1,02 года) и с гипертонией (54,48 ± 0,64 года) не было ( $p = 0,680$ ;  $t$ -критерий Стьюдента). Для группы относительно здоровых пациентов критериями исключения являлись наличие ИБС, острые заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, наличие сахарного диабета, выраженные нарушения липидного обмена, тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальная гипертония. Критерии исключения групп с ИБС и АГ: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения 3–4 функционального класса, тяжелые нарушения функции печени, почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения. Материалом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, полученные методом фенольно-хлороформной экстракции из 500 мкл цельной венозной крови. Анализ SNP (однонуклеотидных полиморфизмов генов) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии. Работа проводилась совместно с НПФ «Литех», г. Москва. Статистическую обработку данных, в том числе таблиц сопряжения, проводили с использованием программного пакета SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

Отличий по возрасту, наличию или отсутствию стенокардии и гипертонии между мужчинами носителями генотипов CC и CT гена AGT 174 (C > T) не отмечалось ( $p = 0,245$ ,  $p = 0,851$ ,  $p = 0,911$  по критерию Манна–Уитни), что позволяет выявлять за-

висимость функции органов и систем организма от генотипов в смешанной группе здоровых и больных стенокардией, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь (ГБ). По результатам исследования генотип CC в группе мужчин ассоциирует с более низкими – систолическим АД ( $p = 0,012$ ), С-пептидом ( $p = 0,018$ ) и более низкой активностью щелочной фосфатазы ( $p = 0,008$ ) при более высокой коллаген-индуцируемой агрегации тромбоцитов ( $p = 0,017$ ). Генотип CT наоборот ассоциирует с более высокими систолическим АД, С-пептидом и ЩФ при более низкой КИАТ (табл. 1).

**Таблица 1**

Показатели функциональной активности органов и систем организма мужчин, здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте от 45 до 64 лет в зависимости от генотипов CC и CT гена ангиотензиногена AGT 174 (C > T)

Тип генотипа	АД-систолическое (ранги)	С-пептид (ранги)	КИАТ (ранги)	ЩФ (ранги)
(CC)	24,17	5,60	24,28	24,96
(CT)	36,17*	11,67***	15,36*	34,10**

**Примечание.** АД систолическое норма 110–139 мм рт. ст. С-пептид измерялся в нг/мл (норма 0,5–3,2 нг/мл). Коллаген-индуцируемая агрегация тромбоцитов (КИАТ) измерялась в единицах: 1 – норма; 2 – выше нормы (норма 40–60%). Щелочная фосфатаза измерялась в единицах: 1 – норма; 2 – выше нормы (норма 100–290 МЕ/л). Статистическую обработку данных проводили по критерию Манна–Уитни.

Полученные данные (см. табл. 1) показывают гендерные особенности, проявляемые только у мужчин, характеризующиеся ассоциацией генотипов с АД систолическим, С-пептидом, КИАТ и ЩФ. Степень патологии при этом выше у носителей гетерозиготы CT AGT 174 (C > T).

В группе женщин, отличий по возрасту, наличию или отсутствию стенокардии и гипертонии между носителями генотипов CC и CT гена AGT 174 (C > T) не отмечалось ( $p = 0,224$ ,  $p = 0,404$ ,  $p = 0,422$  по критерию Манна–Уитни). В этой группе показана ассоциация генотипа CC с увеличением общего холестерина (ХО;  $p = 0,02$ ), ЛПНП ( $p = 0,37$ ), концентрацией фибри-

ногена (КФГ) ( $p = 0,03$ ), Фактором Виллебранда (ФВ) ( $p = 0,037$ ), снижением показателя международного нормализованного отношения (МНО;  $p = 0,006$ ) и протромбинового времени (ПТВ;  $p = 0,006$ ). Показатели женщин, имеющих гетерозиготу СТ, наоборот ассоциируют со снижением ХО, ЛПНП, КФГ, ФВ и увеличением ПТВ и МНО (табл. 2), то есть у женщин, в отличие от мужчин, наличие патологии ассоциирует с гомозиготой СС-гена AGT 174

( $C > T$ ). Сочетание генотипа СС у женщин с патологией организма характеризуется: склонностью к атерогенным нарушениям (увеличению концентрации ХО, ЛПНП), гиперкоагуляцией крови (увеличение КФГ, снижение ПТВ и МНО) и увеличением десквамации эндотелия сосудов (увеличение ФВ). Ассоциация патологии с СС гомозиготой характерно только для женщин (см. табл. 2), но не для мужчин (см. табл. 1).

Таблица 2

Функциональная активность органов и систем организма женщин здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь, в возрасте от 45 до 64 лет, в зависимости от генотипов СС и СТ ангиотензиногена AGT 174 ( $C > T$ )

Тип генотипа	ХО (М ± м)	ЛПНП (ранги)	КФГ (ранги)	ПТВ (ранги)	МНО (ранги)	ФВ (ранги)
(СС)	5,81 ± 0,29	46,9	14,15	9,97	9,97	9,69
(СТ)	4,62 ± 0,38*	31,5	8,5*	18,64**	18,64**	3,33*

Примечания: холестерин общий (ХО) измеряется в ммоль/л (норма 3,5–5,17). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) измеряются в ммоль/л (норма < 3,87). Концентрация фибриногена (КФГ) единицах 1 – норма; 2 – выше нормы (норма – 1,8–4,0 г/л). Протромбиновое время (ПТВ) измеряется в секундах (норма 13–18 секунд). Международное нормализованное отношение (МНО) определяется как ПТВ плазмы пациента/среднему нормальному ПТВ (норма – 0,8–1,2). Фактор Виллебранда (ФВ) измеряется в % (норма – 50–150%).

Для выявления причин патологической нагрузки генотипа СС в группе женщин был проведен анализ по факторам риска. Была установлена сопряженность генотипов СС и СТ гена AGT 174 ( $C > T$ ) с уровнем ОХ плазмы крови. Сопряженность статистически достоверна ( $\chi^2$  Пирсона  $p = 0,011$ , поправка на непрерывность  $p = 0,029$ , отношение

правдоподобия  $p = 0,010$ , точный критерий Фишера  $p = 0,017$ ). Связь между генотипами и уровнем ОХ линейная с коэффициентом корреляции по Спирмену, равным – 0,416 при  $p = 0,010$ . При этом, как видно из табл. 3, число женщин носителей генотипа СС с повышенным уровнем ОХ гораздо больше (84,2%), чем среди носителей генотипа СТ (15,8%).

Таблица 3

Сопряженность генотипов СС и СТ гена AGT 174 ( $C > T$ ) с общим холестерином (ОХ) плазмы крови у женщин здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь, в возрасте от 45 до 64 лет

			Генотипы AGT 174 (C > T)		Итого
			СС	СТ	
Холестерин общий 1 – норма, 2 – выше нормы.	1	Частота	8	10	18
		Ожидаемая частота	11,7	6,3	18,0
		Процент с нормальным уровнем ОХ	44,4%	55,6%	100,0%
		Остаток	-3,7	3,7	
	2	Частота	16	3	19
		Ожидаемая частота	12,3	6,7	19,0
		Процент с повышенным уровнем ОХ	84,2%	15,8%	100,0%
		Остаток	3,7	-3,7	

При анализе показателей женщин в группе риска по питанию установлена сопряженность между генотипами, уровнем ХО и регулярным типом питания с избытком жирной пищи ( $\chi^2$  Пирсона  $p = 0,005$ , поправка на непрерывность  $p = 0,025$ , отношение правдоподобия  $p = 0,005$ , точный

критерий Фишера  $p = 0,016$ ). Связь между генотипами, уровнем ОХ и этим типом питания линейно-линейная  $p = 0,012$  с коэффициентом корреляции по Спирмену, равным  $k = -0,497$  при  $p = 0,007$ . В группе риска по питанию с повышенным уровнем холестерина оказалось 39% женщин. Рас-

пределение генотипов в данной группе характеризовалось преобладанием СС генотипа и составляло 90,9 к 9,1% людей с СТ генотипом. В группе людей, питающихся регулярно без избытка жира, такой закономерности не наблюдается.

#### Заключение

Таким образом, полученные данные показывают наличие гендерных особенностей. У мужчин выявлена ассоциация генотипов с АД систолическим, С-пептидом, КИАТ и ЩФ. Степень патологии при этом выше у носителей гетерозиготы СТ 174 (С > Т) гена AGT. Ассоциация генотипа СС с патологией у женщин объясняется большим количеством человек с более высоким уровнем ХО. Причиной повышенного уровня ХО среди женщин, имеющих генотип СС, может являться преобладающий у них тип питания, а именно регулярный с приемом избытка жирной пищи. Отмечена достоверная сопряженность между генотипами, уровнем ХО и типом питания.

#### Список литературы

1. Муреева Е.В. Средовые и генетические факторы риска развития коронарного атеросклероза у работников локомотивных бригад: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2010. – 32 с.
2. Сергеева Т., Кобалева Ж., Моисеев В. Генетические аспекты гипертонии // Врач. – 2000. – № 2. – С. 9–10.
3. Amar Akhtar Sethi, Borge Gronne Nordestgaard Angiotensinogen Gene Polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and Risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease: A Me-

ta-Analysis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. –2003. –№ 23. – P. 1269–1275.

4. Robert A. Hegele, J. Howard Brunt Genetic and Biochemical Factors Associated With Variation in Blood Pressure in a Genetic Isolate // Hypertension, Feb. – 1996. – № 27. – P. 308–312.

5. Sébastien Lévesque, Jean-Marie Moutquin, Carmen Lindsay, Marie-Claude Roy, François Rousseau//Hypertension. – 2004. – № 43. – P. 71–78.

#### References

1. Murseeva E.V. Sredovie I geneticheskie factory riska razvitiya koronarnogo ateroskleroza u rabotnikov lokomotivnih brigad: Avtoref. diss. kand. med. nauk. (Environmental and genetic risk factors for coronary atherosclerosis in workers of locomotive brigades: Dissertation). Moscow, 2010. 32 p.
2. Sergeeva T., Kobaleva Zh., Moiseev V. Doctor. 2000. no. 2. pp. 9–10.
3. Amar Akhtar Sethi, Borge Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003. no. 23. pp. 1269–1275.
4. Robert A. Hegele, J. Howard Brunt Hypertension, Feb 1996. no. 27. pp. 308–312.
5. Sébastien Lévesque, Jean-Marie Moutquin, Carmen Lindsay, Marie-Claude Roy, François Rousseau// Hypertension. 2004. no/ 43. pp. 71–78.

#### Рецензенты:

Смирнова О.В., д.м.н., заведующая лабораторией клинической патфизиологии и аллергологии НИИ медицинских проблем Севера СЦ РАМН, г. Красноярск;

Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, врач кардиолог профессорской клиники, отделение кардиологии, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 20.04.2012.