

УДК 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

**В.В. Петровська**Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА В ЖІНОК,  
ХВОРИХ НА НЕУСКЛАДНЕНУ  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З РІЗНИМИ  
ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ПЕРОКСИСОМ  
ПРОЛІФЕРАТОР-АКТИВУЮЧОГО  
РЕЦЕПТОРА ГАММА2**

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, пероксисом проліфератор активуючий рецептор- $\gamma$ 2, гіпертрофія лівого шлуночка.

**Резюме.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) належить до мультифакторіальних захворювань, у виникненні якого задіяний складний генетичний механізм. З метою вивчення асоціації поліморфізму гена ППАР- $\gamma$ 2 та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і структури міокарда в жінок постменопаузного віку з неускладненою ГХ було обстежено 101 жінку з гіпертонічною хворобою I та II стадії та 80 практично здорових жінок відповідного віку. Встановлено, що в осіб, які успадкували алель Ala, частіше, розвивається гіпертонічна хвороба, однак у носіїв генотипу Pro/Pro гена ППАР- $\gamma$ 2 спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання у відношенні негативних зсувів показників гемодинаміки.

**Вступ**

В Україні на гіпертонічну хворобу (ГХ) страждає більше 12 мільйонів осіб, що становить близько 30% дорослого населення [2]. На думку дослідників, етіопатогенетичну основу ГХ складають функціонально ослаблені варіанти деяких генів (так звані "гени схильності"), ефект яких реалізується на тлі впливу негативних соціальних факторів і умов зовнішнього середовища [1]. У зв'язку з цим значна увага приділяється вивченню однонуклеотидного поліморфізму (SNPs) різних генів, які можуть брати участь в регуляції артеріального тиску (АТ). Саме тому, досліджується поліморфізм пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- $\gamma$ 2 (ППАР- $\gamma$ 2). Їх активація забезпечує регулювання концентрації біологічно активних речовин, що впливають на тонус судин і відповідно рівень артеріального тиску та, зокрема, визначають опосередковано процес експресії генів, що кодують рецептори до ангіотензину II [4].

Найбільш частим варіантом поліморфізму гена ППАР- $\gamma$ 2 є заміна цитозину на гуанін в 12-му кодоні екзона В, що призводить до заміни проліну на аланін у молекулі рецептора (Pro12Ala поліморфізм) [5].

Вивченню поширеності поліморфізму гена ППАР- $\gamma$ 2 в осіб з кардіологічною патологією в Україні присвячені поодинокі дослідження, зокрема, серед мешканців Полтави [8], Буковини [6] та Вінниччини [7]. Слід зазначити, що переважна більшість досліджень проводилось

без визначення вікового діапазону, а також в об'єднаних групах чоловіків і жінок.

**Мета дослідження**

Вивчити асоціацію поліморфізму гена ППАР $\gamma$ -2 та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і структури міокарда в жінок постменопаузного віку з неускладненою ГХ, мешканок Вінницької області.

**Матеріал і методи**

Обстежено 101 жінку, хвору на ГХ, віком від 45 до 65 років мешканок Вінницької області. Серед них виділено 2 групи залежно від добового профілю АТ та наявності ознак уражень організм-мішеней. I група - 51 жінка, хвора на ГХ I стадії. Середній вік - 57,33 $\pm$ 0,52 років. Тривалість захворювання складала в середньому 4,70 $\pm$ 0,41 років. II група - 50 жінок, хворих на неускладнену ГХ II стадії. Середній вік - 56,46 $\pm$ 0,50 років. Тривалість гіпертонічного анамнезу становила 7,12 $\pm$ 0,34 років, що є вірогідно довше, ніж при ГХ I. Контрольна група сформована із 80 жінок без будь-яких серцево - судинних захворювань, обструктивного захворювання легень і без патології ендокринної системи в анамнезі та на момент дослідження. Середній вік - 57,49 $\pm$ 0,48 років.

Відбір проводився на підставі детального збору анамнезу та по результатам обстеження з використанням стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Діагноз ГХ був установлений відповідно з діючими Реко-

мендаціями з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Стадію ГХ виділяли на підставі результатів добового моніторингу АТ, ЕКГ та ЕхоКГ. Як критерії використовувалися наступні показники: велика варіабельність АТ, як показника значної лабільності АТ, індекс часу вище 40%, значний ранковий підйом систолічного артеріального тиску (САД) порівняно з нічними показниками (> 25-30 мм рт. ст.).

Для генетичного дослідження відбирали проби цільної крові, стабілізованої цитратом натрію, які до тестування зберігали при -20С. Генотипування проводилося методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові. Дослідження проводились у вищому державному навчальному закладі "Українська медична стоматологічна академія" (м.Полтава) під керівництвом проф. Кайдашева І.П.

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою програмного каль-

кулятора "Випадок-контроль" ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинамики проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехокардіографі Sim 5000-Plus. Статистичний аналіз матеріалу виконували за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм Statistica 6,0.

#### Обговорення результатів дослідження

За отриманими даними розподіл частот генотипів гена ППАР- $\gamma$ 2 серед жінок постменопаузного віку, хворих на ГХ відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Для полегшення аналізу в групах хворих на ГХ, так само, як і в контрольній групі, осіб-носіїв генотипів, що носять алель Ala (Pro/Ala та Ala/Ala), було вирішено об'єднати в одну групу - носіїв алелю Ala.

При аналізі розподілу генотипів гена ППАР- $\gamma$ 2 у мешканок Вінницької області, хворих на гіпертонічну хворобу, було виявлено ряд особливостей у порівнянні з практично здоровими жінками (табл.1).

Таблиця 1

**Вміст L-аргініну, продуктів ПОЛ, МСМ у венозній крові та нітратів у сечі хворих із повторним ішемічним інсультом у гострому періоді (M $\pm$ m)**

Група	Носії генотипу Pro/Pro	Носії алеля Ala	p
1.Контрольна група (n=80)	85% (n=68)	15% (n=12)	P <sub>II-I</sub> <0,01
2.Група хворих на ГХ I (n=51)	67% (n=34)	33% (n= 17)	P <sub>II-I</sub> <0,05
3.Група хворих на ГХ II (n=50)	70% (n=35)	30% (n= 15)	P <sub>II-I</sub> <0,05

p - вказано у випадку наявності достовірних розбіжностей. P<sub>2-1</sub><0,01 P<sub>3-1</sub><0,01

Серед хворих на ГХ I стадії генотипи розподілилися наступним чином: генотип Pro/Pro у 34 осіб (67%), носії алелю Ala - 17 осіб (33%), тобто в цій групі достовірно рідше зустрічаються носії алелю Ala.

Серед хворих на ГХ II стадії генотип Pro/Pro мають 35 осіб (70%), носії алелю Ala - 15(30%). Тобто серед групи осіб хворих на ГХ II також достовірно рідше зустрічаються носії алелю Ala.

Серед жінок постменопаузного віку, хворих на неускладнену ГХ, порівняно з практично здоровими особами, вірогідно рідше зустрічається генотип Pro/ Pro (68% проти 85%; p<0,01). Тобто, у хворих на ГХ I, ГХ II стадії при порівнянні з контрольною групою частота виявлення генотипу Pro/Pro була меншою.

Дані літератури відносно генотипів успадкування поліморфних варіантів генів ППАР- $\gamma$  ( $\gamma$ 1- $\gamma$ 3) та його внесок у ймовірність виникнення ГХ

вказують на необхідність скринінгового обстеження практично здорових осіб та хворих на ГХ, що дозволить більш точно виокремити групи ризику розвитку ГХ (для визначення заходів первинної профілактики) та попереджувати прогресування даної недуги.

За допомогою калькулятора випадок-контроль було визначено можливість захворіти на ГХ серед жінок-носіїв різних алелей гена ППАР- $\gamma$ 2. Встановлено, що з вірогідністю 95% у носіїв алелю Ala ризик виникнення ГХ I стадії в 1,76 раза вищий ніж у носіїв генотипу Pro/Pro. Можливість розвитку ГХ II стадії у практично здорових жінок і у жінок хворих на ГХ I стадії носіїв алелю Ala в 1,33 раза вища ніж у носіїв генотипу Pro/ Pro (вірогідність 95%).

Тобто, у осіб, що успадкували алель Ala серед жінок постменопаузного віку мешканок Вінницької області, частіше розвивається

гіпертонічна хвороба.

Подібні дослідження проводились і в інших регіонах України - Полтаві [8] та Буковині [6], однак не виділялись окремо групи за статевими ознаками. У буковинців було встановлено, що Ala/Ala генотип зустрічається в 2,7 раза частіше, а Pro/Pro генотип - в 1,3 раза рідше серед здорових осіб, порівняно з хворими на есенціальну АГ [6]. На Вінниччині було встановлено, що успадкування алелю Pro гена ППАР- $\gamma$ 2 у жінок після менопаузного віку, хворих на ГХ II стадії асоціюється з розвитком процесів ремоделювання у бік зростання маси міокарда ЛШ та порушення його діастолічної функції [7].

Вивчення зв'язку між поліморфізмом гена ППАР- $\gamma$  та розвитком ГХ проводилося серед різних популяцій. Встановлена асоціація алелю Ala з розвитком ГХ для корейок [9] та росіян [3]. Разом з цим, дослідники наводять протилежні дані, які свідчать, у більшості випадків, на користь, асоціації алелю Pro з артеріальною гіпертензією, зокрема, у жителів Іспанії [10].

Таке розмаїття результатів можна пояснити не лише расовими особливостями генотипу, оскільки навіть у межах України існують відмінності у частоті розподілу генотипів ППАР- $\gamma$ 2. Очевидно, має значення дизайн дослідження: вік та стать осіб, що стали його учасниками, особливості та важкість захворювання в обстежуваних суб'єктів. Ці аспекти необхідно враховувати при трактуванні результатів подібних досліджень.

На наступному етапі дослідження порівнювали величини структурно-функціональних показників міокарда та стану системної гемодинаміки у хворих на ГХ із різним генотипом гена ППАР- $\gamma$ 2 (табл.2).

У пацієнтів з ГХ I стадії носіїв генотипу Pro/Pro іКСР та КСО виявилися більшими, ніж у носіїв алелю Ala. У носіїв алелю Ala Е/А достовірно вище ніж у носіїв генотипу Pro/Pro. Інших суттєвих відмінностей показників, що характеризують трансмітральний кровотік та діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ГХ I стадії не виявлено. На відміну від пацієнтів із ГХ I стадії у групі хворих на ГХ II стадії, патологічні зміни стосуються як структурних, так і функціональних показників міокарда ЛШ. Зокрема, носійство генотипу Pro/Pro при ГХ II стадії асоціює зі збільшенням іКСР, іКСР, КДО, КСО, ТМШП, ТЗСЛШ та більшим іММЛШ ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГХ II стадії носіїв алелю Ala Е/А достовірно вища.

Тобто, спостерігається цікава особливість: не зважаючи на те, що у носіїв генотипу Pro/Pro менший ризик розвитку ГХ, у них спосте-

ігається більш важкий перебіг захворювання у відношенні негативних зсувів показників гемодинаміки.

Отримані дані в цілому співзвучні з результатами, що були отримані при дослідженні структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків та жінок, представників буковинської популяції [7]. Вчені встановили, що успадкування алелю Pro гена ППАР- $\gamma$ 2 асоціює з вищими показниками маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та іММЛШ не залежно від статі.

## Висновки

1. Успадкування алелю Ala гена ППАР- $\gamma$  серед жінок постменопаузного віку, мешканок Вінницької області, асоціює з більш високою ймовірністю розвитку гіпертонічної хвороби.

2. У носіїв генотипу Pro/Pro менший ризик розвитку гіпертонічної хвороби, однак, у них спостерігається більш важкий перебіг захворювання у відношенні зсувів показників геодинаміки та структурних змін міокарда лівого шлуночка.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають у тому, що визначення генотипу гена ППАР- $\gamma$ 2 дозволяє передбачити розвиток та варіант перебігу гіпертонічної хвороби.

**Література.** 1. Гендерные отличия влияния полиморфизма AGT174 (C>T) на функции органов и систем организма больных гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / А.М. Дигач, М.Ю. Котловский, О.С. Котловский [и др.] // *Фундаментальные исследования*. - 2012. - № 7. - С. 88-91. 2. Коваленко В. М. Динаміка стану здоров'я на-роду України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник/ В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. - К., 2012. - 212 с. 3. Минушкіна Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: автореф. дис. на соискание уч. степени док. мед. наук: спец. 14.00.06 "Кардиология" / Л.О. Минушкіна. - М., 2008. - 48 с. 4. Расин М.С. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-гамма, их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии / М.С. Расин, И.П. Кайдашев, А.М. Расин // *Укр. Кардіол. ж.* - 2006. - №4. - С. 106-113. 5. Расин О.М. Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма, в регуляції функції та апоптозу моноцитів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.08 "Імунологія та Алергологія" / О.М. Расин. - Донецьк, 2008. - 20 с. 6. Сидорчук Л.П. Частота поліморфізму генів ангіотензинперетворювального ферменту (I/D), рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C), ендотеліальної NO-синтази (T894G), рецептора PPAR- $\gamma$  2 (Pro12 Ala), 1-адрено-рецептора (Arg389Gly) у хворих на артеріальну гіпертензію у західно-українській популяції (Буковина) / Л.П. Сидорчук, К. М. Амосова // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики (Збірник наукових праць)*. - 2009. - Випуск 16. - С. 346-362. 7. Спадковий поліморфізм пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- $\gamma$  у жінок постменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / Г.В. Вільчинський, О.О. Сакович, О.О. Сінгх [и др.] // *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (17-18 квітня 2012 р.)*. - м. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова - 2012. - С. 17. 8. Частота Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-

Таблиця 2

Показники системної гемодинаміки та структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка серед жінок з різними генотипами ПШАР-γ, (M±m)

Групи	іКСР	ТЗСЛШ см	ТМШШ см	КДО мл	іММЛШШ г/м <sup>2</sup>	Е/А	IVRT, мс
Контрольна група (n=80)	1. Носії генотипу Pγ0/Pγ0 (n=69)	1,59±0,02	0,94±0,01	88,93±1,52	86,47±0,98	1,51±0,04	76,72±0,99
	2. Носії алелю Ala (n=32)	1,52±0,06	0,91±0,02	86,21±5,28	81,35±5,55	1,73±0,75	75,50±1,91
Жінки хворі на ГХІ ст. (n=51)	3. Носії генотипу Pγ0/Pγ0 (n=34)	1,81±0,03	1,01±0,01	92,85±1,45	97,09±1,81	1,46±0,05	105,15±3,54
	4. Носії алелю Ala (n=17)	1,73±0,03	1,02±0,01	95,93±1,85	101,00±2,40	1,68±0,08	82,78±3,77
Жінки хворі на ГХІІ ст. (n=50)	5. Носії генотипу Pγ0/Pγ0 (n=35)	1,79±0,03	1,22±0,01	117,03±2,88	149,27±4,57	0,73±0,06	98,37±2,52
	6. Носії алелю Ala (n=15)	2,51±0,06	1,13±0,02	102,27±4,55	126,82±6,06	0,98±0,09	99,67±0,98
p - вказано у вигляді наявності достовірних розбіжностей (p < 0,05)		P <sub>6-5</sub> P <sub>5-3</sub> P <sub>3-1</sub> P <sub>4-2</sub> P <sub>6-2</sub> P <sub>5-1</sub>	P <sub>6-5</sub> P <sub>5-3</sub> P <sub>3-1</sub> P <sub>4-2</sub> P <sub>6-2</sub> P <sub>5-1</sub> P <sub>6-4</sub>	P <sub>5-3</sub> P <sub>5-1</sub> P <sub>6-5</sub>	P <sub>6-5</sub> P <sub>5-3</sub> P <sub>3-1</sub> P <sub>4-2</sub> P <sub>5-1</sub> P <sub>6-1</sub> P <sub>6-4</sub>	P <sub>5-6</sub> P <sub>4-3</sub> P <sub>2-1</sub> P <sub>5-3</sub> P <sub>6-2</sub> P <sub>5-1</sub> P <sub>6-4</sub>	

Примітка: в таблиці вказані лише ті показники системної гемодинаміки та структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка між жінками є достовірною відмінність.

іКСР – індекс кінцевого діастолічного розміру; іКСР – індекс кінцевого систолічного розміру; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШШ – товщина міжшлуночкової перегородки; КДО – кінцевий діастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм; іММЛШШ – індекс маси м'язарда лівого шлуночка; Е/А – співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення; IVRT – час ізоволюметричного розслаблення.

gamma2 в украинской популяции и его возможная роль в развитии метаболического синдрома / И.П.Кайдашев, А.М. Расин, О.А. Шлыкова [и др.] // Цитология и генетика. - 2007. - Т.41, №5. - С.43-47. 9. Association of the PPARgamma2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia / L. Gao, L. Wang, H. Yun [et al.] // Genet. Mol. Res. - 2010. - Vol. 6. - P. 1312-20. 10. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2-Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are associated with essential hypertension / F. J. Rodriguez-Esparragon, J. C. Rodriguez-Perez, A. Macias-Reyes [et al.] // Journal of Hypertension - 2003. - Vol. 21, № 9. - P. 1649-1655.

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
МИОКАРДА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ  
НЕОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ  
ПЕРОКСИСОМ ПРОЛИФЕРАТОРОМ-  
АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ ГАММА**

*В.В. Петровская*

**Резюме.** ГБ относится к мультифакториальным заболеваниям, в возникновении которой задействован сложный генетический механизм. С целью изучения ассоциации полиморфизма гена ППАР-γ2 и показателей системной, внутрисердечной гемодинамики и структуры миокарда у женщин постменопаузального возраста с неосложненной ГБ было обследовано 101 женщину с гипертонической болезнью I и II стадий и 80 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Установлено, что у лиц, унаследовавших аллель Ala, чаще развивается гипертоническая болезнь, однако у носителей генотипа Pro / Pro гена ППАР-γ2 наблюдается более тяжелое течение заболевания в отношении негативных сдвигов показателей гемодинамики.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, пероксисом пролифератором активирующие рецепторы, гипертрофия левого желудочка.

**STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICATORS OF  
MYOCARDIUM IN WOMEN WITH UNCOMPLICATED  
HYPERTENSION WITH DIFFERENT GENOTYPES OF  
ZENE PROLIFERATOR PEROXISOME-ACTIVATING  
RECEPTORS GAMMA**

*V.V. Petrovska*

**Abstract.** Hypertensive disease (HD) belongs to multifactorial diseases, in the occurrence of which involved a complex genetic mechanism. To study the association of gene polymorphisms of PPAR-γ2 and indicators of systemic, intracardiac hemodynamics and myocardial structure in postmenopausal age women with uncomplicated essential hypertension 101 women with the first and second stages of hypertension and 80 healthy women of similar age were examined. It has been established that in individuals who have inherited allele Ala hypertension develops more frequently, but in the carriers of genotype Pro / Pro gene PPAR-γ2 more severe course of the disease in relation to negative shifts of hemodynamics indices is observed.

**Key words:** hypertension, peroxisome proliferator activating receptor, left ventricular hypertrophy.

**Vinnitsa National Medical University named  
after M.I. Pirogov**

*Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.125-129.*

*Надійшла до редакції 10.09.2014*

*Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.*

*© В.В.Петровська, 2014*