

DOI: 10.26693/jmbs03.01.130

УДК [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

Кадикова О. І.

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

kadykova.olga1985@gmail.com

У статті оцінено гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а саме ангіотензиногену та β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. Групу порівняння склали 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Дослідження алельних поліморфізмів Met235Thr гена ангіотензиногену, Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). За результатами дослідження встановлено, що на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізмів генів Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння стать не мала впливу. Патологічні алель Т поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння був асоційован з чоловічою статтю.

Ключові слова: поліморфізм генів ангіотензиногену, β_2 -адренорецепторів, гендер, ішемічна хвороба серця, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ. Гендерні особливості перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС), особливо за умов поєднаного перебігу з ожирінням, – одне із ключових питань кардіології, яке необхідно враховувати при

діагностиці та лікуванні пацієнтів чоловічої та жіночої статі [4–6].

У цілому жінки хворіють на ІХС на 10–15 років пізніше, ніж чоловіки. Разом з тим на теперішній час у зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення ІХС, у тому числі – її гострі прояви – стають все більш характерними і частими для жінок. І у зв'язку із загальним постарінням населення на сьогодні ІХС є найбільш важливою причиною смертності та інвалідності серед жінок старшого віку, значно перевищуючи ці показники при раку молочної залози [3]. Пацієнтки з ІХС – жінки мають суттєві відмінності в клінічній картині захворювання, у них спостерігаються певні особливості діагностики, що при низькій націленості на цю патологію створює ще більші діагностичні труднощі. Інша проблема – те, що переважно рекомендації щодо лікування ІХС одержано для хворих чоловічої статі, і не до кінця відомо, чи можуть одержані дані екстраполюватись в жіночу популяцію [7].

Вивченню перебігу ІХС у хворих із коморбідним ожирінням у залежності від статі присвячено чимало робіт [1, 2, 4, 5].

Вищенаведене обумовлює значущість досліджень у цьому напрямку, проте проведений аналіз літературних джерел не виявив робіт щодо гендерних аспектів дистрибуції алелей і генотипів генів, що беруть участь у патогенезі ІХС й ожиріння.

Мета дослідження – оцінити гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а саме ангіотензиногену та β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Матеріали та методи дослідження. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС й ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих

на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Дослідження алельних поліморфізмів Met23-5Thr гена ангіотензиногену (АТГ), Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичної детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Згідно Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) та Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997р. всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження, і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл частот генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у залежності від статі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ за гендерним принципом представлені на **рис. 1, 2, 3, 4**.

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля Т, а саме 59 осіб, що склало 54,29%. Носіями алеля М є 46 чоловіків (45,71%). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ: генотип Т/Т мали 29 осіб (27,62%), Т/М – 52 (49,52%), М/М – 24 (22,86%).

Серед обстежених жінок алель Т мали 57 пацієнок (48,72%), а алель М – 60 (51,28%). У жінок генотип Т/Т зустрічався в 28,21% випадків, Т/М – у 40,17%, М/М – у 31,62%.

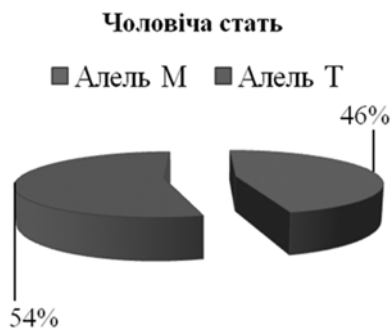


Рис. 1. Розподіл частоти алелів поліморфного локусу M235T гена АТГ у чоловіків



Рис. 2. Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у чоловіків



Рис. 3. Розподіл частоти алелів поліморфного локусу M235T гена АТГ у жінок



Рис. 4. Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у жінок

Таблиця 1 – Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

Генетичні маркери	Чоловіки (n = 105)	Жінки (n = 117)	Контрольна група (n = 35)
Алель Т	59 (54,29%)*	57 (48,72%)	14 (40%)
Алель М	46 (45,71%)*	60 (51,28%)	21 (60%)
Т/М	52 (49,52%)	47 (40,17%)	17 (48,57%)
Т/Т	29 (27,62%)*	33 (28,21%)*	5 (14,28%)
М/М	24 (22,86%)*	37 (31,62%)	13 (37,14%)

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

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля Т у порівнянні з контрольною групою на 14,29% і рідше алеля М (p < 0,05) (табл. 1). У жінок мала місце лише тенденція до збільшення частоти виявлення алеля Т і зменшення – алеля М, проте вірогідних відмінностей знайдено не було.

Генотип Т/Т зустрічався вірогідно частіше у жінок і чоловіків на 13,93% і 13,34% ніж у осіб контрольної групи. Генотип М/М вірогідно рідше зустрічався у чоловіків на 14,28% у порівнянні з контрольною групою. Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було.

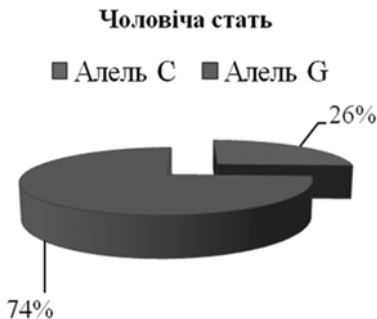


Рис. 5. Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у чоловіків



Рис. 7. Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у жінок

Таблиця 2 – Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

Генетичні маркери	Чоловіки (n = 105)	Жінки (n = 117)	Контрольна група (n = 35)
Алель С	27 (25,71%)*	29 (24,79%)*	16 (45,71%)
Алель G	78 (74,29%)*	88 (75,21%)*	19 (54,29%)
Генотип С/G	33 (31,43%)	39 (33,33%)	15 (42,86%)
Генотип С/С	35 (33,33%)	36 (30,77%)	14 (40%)
Генотип G/G	37 (35,24%)*	42 (35,9%)*	6 (17,14%)

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

Отже, патологічний алель Т поліморфного локусу M235T гена АТГ у хворих на ІХС й ожиріння був асоційований із чоловічою статтю. У чоловіків мало місце виснаження протекторних можливостей алеля М, тоді як у жінок патологічні перебудови поліморфного локусу M235T гена АТГ мали компенсований характер.

Результати розподілу поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 5, 6, 7, 8.

Серед хворих на ІХС й ожиріння носіями алеля С поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів були 27 чоловіків і 29 жінок, що дорівнювало

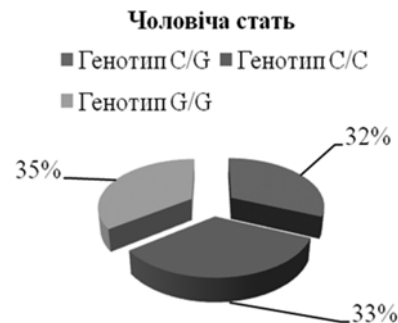


Рис. 6. Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у чоловіків

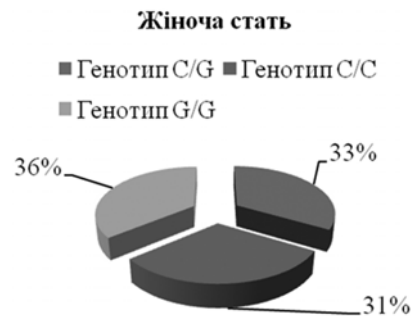


Рис. 8. Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів у жінок

25,71% і 24,79%, алеля G – 78 і 88 осіб (74,29% і 75,21%) відповідно.

У чоловіків генотип C/G зустрічався в 31,43% випадків, генотип C/C – у 33,33%, а генотип G/G – у 35,24%. Генотип C/G мали 39 жінок (33,33%), C/C – 36 (30,77%), G/G – 42 (35,9%).

Нами встановлено, що чоловіки, хворі на ІХС й ожиріння, на 20%, а жінки на 20,92% вірогідно рідше були носіями алеля C, ніж особи контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 2). Алель G зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок, хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Генотип G/G зустрічався частіше у чоловіків і жінок, ніж в осіб контрольної групи на 18,1% і 18,76% відповідно ($p < 0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо розподілу генотипів C/G і C/C поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі в порівнянні з групою контролю встановлено не було.

Порівняльний аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -

адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі не виявив вірогідних відмінностей.

Таким чином, на розподіл частот алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ІХС й ожиріння не вплинула стать пацієнтів.

Висновки

1. На розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізмів генів Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння стать не мала впливу.
2. Патологічні алель T поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння був асоційован з чоловічою статтю.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні гендерних особливостей розподілу поліморфізмів генів, що беруть участь у розвитку імунного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням.

References

1. Sklyarov YeYa, Barnett OYu, Kurlyak NV. Henderni osoblyvosti zmin funktsionalnoho stanu pechinky u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya v poyednanni z nealkoholnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky na tli pryomu atorvasatynu. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2016; 20 (78): 158-61. [Ukrainian].
2. Kravchun PP. Henderni ta vikovi osoblyvosti remodelyuvannya sertsya u khvorykh z postinfarktnym kardiosklerozom, tsukrovym diabetom 2 typu ta ozhyrinniam. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2015; 2 (66): 20–5. [Ukrainian].
3. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 Nationwide french hospitals database. *Circulation*. 2007; 115: 833-9. PMID: 17309933. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664979.
4. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management and outcomes. *Eur Heart J*. 2016 Jan; 37 (1): 24-34. PMID: 26530104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv598.
5. Schenck-Gustafsson K, DeCola PR, Pfaff DW, Pisetsky DS. *Handbook of Clinical Gender in Medicine*. Basel: Karger, 2012. p 1-16.
6. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine*. London: Springer Verlag, 2011. 63 p.
7. Lam CS, Carson PE, Anand IS, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5 (5): 571–8. PMID: PMC4768740. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970061.

УДК [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Кадыкова О. И.

Резюме. В статье оценены гендерные особенности распределения полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а именно ангиотензиногена и β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных с ишемической болезнью сердца и ожирением. Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Исследование аллельных полиморфизмов Met235Thr гена ангиотензиногена, Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Согласно результатам исследования установлено, что на распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью

сердца и ожирением пол не имел влияния. Патологические аллель Т полиморфного локуса М235Т гена ангиотензиногена у больных ишемической болезнью сердца и ожирением был ассоциирован с мужским полом.

Ключевые слова: полиморфизм генов ангиотензиногена, β_2 -адренорецепторов, гендер, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

UDC [616.12-005.4-056.257-005.1/2]:577.175.852:575.174.088.7

Gender Specific Distribution of Polymorphisms of Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity

Kadykova O.

Abstract. *The purpose of article was to evaluate gender features of distribution of polymorphisms of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity.*

Materials and methods. We conducted a comprehensive examination of 222 patients with a coronary artery disease (CAD) and obesity. The diagnosis was established according to the existing orders of the Ministry of Healthcare of Ukraine. The research of the allelic polymorphism Met235Thr of the ATG gene, Gln27Glu of the β_2 -adrenoreceptor gene was conducted by PCR method with electrophoretic detection of results with the use of sets of reactants of "SNP-EKSPRESS" of production of CJSC "Sintol" (Russian Federation). Correctness of frequencies of genotypes distribution was defined by compliance of equilibrium of G. Hardy – V. Weinberg ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). According to the Helsinki declaration all patients were informed on conduct of clinical trial and agreed to definition of a polymorphism of the studied gene. Statistical data handling was realized by means of Statistic packet, version 6.0. Statistically authentic distinctions were in case of $p < 0.05$.

Results and discussion. According to the results of our study, most men were carriers of the allele T, namely 59 people, who comprised 54.29%. Carriers of allele M were 46 men (45.71%). The male sex had the following effect on the distribution of genotypes of the polymorphic locus M235T of the ATG gene: the genotype T/T had 29 individuals (27.62%), T/M – 52 (49.52%), M/M – 24 (22.86%).

Among the examined women, allele T had 57 patients (48.72%), and the allele M – 60 (51.28%). The genotype T/T occurred in women in 28.21% of cases, T/M – 40.17%, M/M – 31.62%. Men were more likely to be carriers of allele T than controls (14.29%) and less allele M ($p < 0.05$). There was only a tendency to increase the detection frequency of the allele T and decrease the allele M, but no probable differences were found in women. The T/T genotype was more likely to be found in women and men by 13.93% and 13.34% than in the control group. The M/M genotype was less likely to be found in men by 14.28% compared with the control group. Among patients with CAD and obesity with carriers of the allele, the β_2 -adrenoreceptor gene of Gln27Glu polymorphism was 27 males and 29 females, equal to 25.71% and 24.79% respectively, allele G was possessed by 78 and 88 (74.29% and 75.21%).

Men had the genotype C/G in 31.43% of the cases, the genotype C/C – 33.33%, and the genotype G/G – 35.24%. Genotype C/G had 39 women (33.33%), genotype C / S – 36 of the examined (30.77%), genotype G/G – 42 females (35.9%). We also found that men with CAD and obesity were 20% and women – 20.92%. They were less likely to be carriers of allele C than controls ($p < 0.05$). Allele G was more likely to be found in men and women with CAD and obesity than in the control group ($p < 0.05$). The genotype G/G was more common in males and females than in controls of 18.1% and 18.76%, respectively ($p < 0.05$). The probable differences in the distribution of genotypes of C/G and C/C polymorphic Gln27Glu locus of β_2 -adrenoreceptor gene in patients with CAD and obesity, depending on sex, were not established in comparison with the control group.

Conclusions. Sex did not have any effect on the distribution of the frequency of alleles and genotypes of the Gln27Glu gene of the β_2 -adrenoreceptor gene in patients with CAD and obesity. Pathological allele T of the polymorphic locus M235T of the angiotensin gene in patients with CAD and obesity has been associated with male sex.

Keywords: polymorphism of angiotensin and β_2 -adrenoreceptors genes, gender, coronary artery disease, obesity.

Стаття надійшла 21.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування