

Tykhonova Susanna, Piskovatska Veronika. Ознаки гіпертензивного фенотипу у чоловіків із різними поліморфними алельними варіантами генів альдостеронової синтази та рецепторів до ангіотензину II 1 типу = Hypertensive phenotype signs in men with different genetic polymorphisms of aldosterone synthase and angiotensin II type 1 receptors. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(6):123-130. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.18398](https://doi.org/10.5281/zenodo.18398)

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%286%29%3A123-130>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/564165>

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18398>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNISW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium,

provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial

use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.04.2015. Revised 28.05.2015. Accepted: 05.06.2015.

УДК 575.191:(616.12-008.331.1 +616.12-007.61)

**ОЗНАКИ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ФЕНОТИПУ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИМИ
ПОЛІМОРФНИМИ АЛЕЛЬНИМИ ВАРІАНТАМИ ГЕНІВ АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ
СИНТАЗИ ТА РЕЦЕПТОРІВ ДО АНГІОТЕНЗИНУ II 1 ТИПУ
HYPERTENSIVE PHENOTYPE SIGNS IN MEN WITH DIFFERENT GENETIC
POLYMORPHISMS OF ALDOSTERONE SYNTHASE AND ANGIOTENSIN II TYPE 1
RECEPTORS**

**С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька
Susanna Tykhonova, Veronika Piskovatska**

**Одеський національний медичний університет
Odessa National Medical University**

Abstract. Single-nucleotide polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system are widely discussed as the predictors of arterial hypertension, hypertensive target-organ damage, and antihypertensive treatment response. Controversies exist in numerous studies and meta-analyses of potential aldosterone synthase and angiotensin II type 1 receptors polymorphisms genes' role in hypertension onset and target-organ damage progression. Current study aimed to evaluate relative risk of blood pressure elevation and left ventricle hypertensive remodeling in young men with various *CYP11B2* and *AGT1R* polymorphic variants. Odds-ratio analysis showed that high blood pressure and hypertension were diagnosed in *CYP11B2 C244T* T-allele carriers, with the highest relative risk in T-homozygous patients, as compared to CC-variant. C-allelic variants of *AGT1R A1166C* were associated with elevated blood pressure levels, while A-allele was linked to left ventricle hypertrophy. 5 times

higher left ventricle hypertrophy was also observed in TT *CYP11B2 C244T* males, comparing to C-homozygous men.

Keywords: hypertension, genetic predisposition, SNP, *CYP11B2 C244*, *AGT1R A1166C*.

Резюме. Мононуклеотидні поліморфізми генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи розглядаються в якості предикторів виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), особливостей її перебігу та також відповіді на антигіпертензивну терапію. Суперечливі дані, нерідко в межах однієї етнічної групи, існують щодо патогенетичної ролі поліморфізмів-кандидатів компонентів РААС у виникненні та прогресуванні АГ та ураження-органів мішеней. Метою дослідження було визначення відносного ризику підвищення артеріального тиску (АТ) та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у молодих чоловіків із різними поліморфними алельними варіантами генів *CYP11B2* та *AGT1R*. Дані обстеження 80 чоловіків віком від 18 до 35 років демонструють збільшення відносного шансу підвищення АТ до високого нормального рівня та діагностування АГ у носіїв Т-алелю поліморфізму 344 С/Т *CYP11B2*. Відносний шанс наявності ГЛШ у монозиготних за Т-алеллю чоловіків був у 5 разів вищим за С-монозиготних осіб. Носійство та монозиготність за С-алеллю *AGT1R A1166C* асоціювалися із підвищеним рівнем АТ, в той час як носії АА та АС варіантів генотипу *AGT1R* частіше мали ГЛШ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетична схильність, мононуклеотидні поліморфізми генів, ген альдостеронової синтази *CYP11B2*, ген рецепторів до ангіотензину II 1 типу *AGT1R*.

Актуальність. В останні десятиліття значно зріс інтерес до поліморфних алельних варіантів генів, що кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Мононуклеотидні поліморфізми розглядаються як потенційні фактори впливу не лише на виникнення артеріальної гіпертензії (АГ), але й на швидкість реалізації ураження органів-мішеней та виникнення ускладнень [1, 2]. Також привертають увагу фармакогенетичні дослідження, в яких вивчаються індивідуальна варіабельність відповіді на антигіпертензивні препарати різних класів та варіабельність їх органопротективних ефектів [3, 4, 5]. Альдостеронова синтаза – мітохондріальна оксидаза системи ензимів P450, яка головним чином локалізується в гломерульозній зоні кори наднирників, та є ключовим ферментом синтезу альдостерону. Ген альдостеронової синтази (*CYP11B2*) належить до генів, що кодують сімейство ферментів цитохрому P450, його поліморфні варіанти впливають на експресію альдостеронової синтази та особливості біосинтезу альдостерону, концентрації альдостерону в

плазмі крові, ренін-альдостеронове співвідношення. Ідентифіковані кілька розповсюджених поліморфізмів гену *CYP11B2*, серед них поліморфізм промоторної ділянки -344 С/Т (rs id 1799998). Варіанти поліморфізму гену *CYP11B2* або збільшують альдостерон-ренінове співвідношення у гіпертензивних пацієнтів, або знижують продукцію альдостерону, сприяючи виведенню натрію та зменшенню екскреції калію та забезпечуючи протективні механізми відносно виникнення АГ у здорових осіб [6].

Рецептор до ангіотензину II 1 типу відіграє інтегральну роль в контролі артеріального тиску (АТ) та має значення в патогенезі АГ [7]. Поліморфні алельні варіанти даного гену в асоціації із АГ були широко вивчені, однак дані щодо патогенетичної ролі в розвитку АГ дещо суперечливі [8]. Так, при порівнянні 250 хворих на АГ та 250 здорових було встановлено, що присутність С-алелі асоціюється із АГ, обумовлюючи більш виражену експресію рецептора до ангіотензину II 1 типу у осіб із генотипами АС та СС, а також значну інтергенотипову варіацію систолічного АТ із достовірно вищими його значеннями у осіб, що мали генотип СС [9].

Метою даного дослідження стала оцінка ознак гіпертензивного фенотипу (підвищений рівень АТ, гіпертензивне ремоделювання лівого шлуночка) у чоловіків молодого віку в залежності від різних мононуклеотидних алельних варіантів генів *CYP11B2* 344 С/Т та *AGT1R* А1166С.

Матеріал та методи. Обстежено 80 чоловіків віком від 18 до 35 років (середній вік – 22,4±4,1 років), родини яких постійно проживають в межах Одеської області. Пацієнтів було обстежено відповідно до стандарту надання медичної допомоги хворим на АГ [10]. Виконували ехокардіографію із використанням апарату Sonoace MPX (Італія) та імпульсного датчика 4 МГц. Розрахунок маси міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу ММЛШ за формулою Devereux [11].

Молекулярно-генетичні дослідження виконували із використанням стандартних наборів реагентів (АмпліСенс, Російська Федерація) шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові за оригінальною методикою Kupari et al. [12].

Отримані дані було статистично оброблено із застосуванням програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальність розподілу ознак було перевірено згідно з критеріями Шапіро-Уїлка, статистичну достовірність розбіжностей між групами оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

Результат та їх обговорення. Розповсюженість мононуклеотидних поліморфних варіантів генів *CYP11B2* 344 С/Т та *AGT1R* А1166С співвідноситься із рівноважною гіпотезою Харді-Вайнберга та відповідає частотним розподілам за генотипами у східно- та

центральноєвропейських популяціях [13, 14, 15, 16]. Пацієнтів було розподілено на групи згідно із генотипічними алельними комбінаціями. В групах за генотипом *CYP11B2* 344 С/Т кількістю курців була достовірно більшою у осіб-носіїв СС-варіанту гену ($p=0,030$) (табл.1). Носії Т-монозиготного генотипу достовірно частіше мали спадковий анамнез із АГ та інших серцево-судинних захворювань у родичів першого порядку ($p=0,027$) (табл.1). В таблицях 1 і 2 показники із розподілом, відмінним від нормального представлено як медіану із інтерквартильними інтервалами, відносну частоту факторів ризику в групах – у відсотках.

Таблиця 1.

Характеристики пацієнтів з різними алельними варіантами гену *CYP11B2* 344 С/Т

Фактори ризику	СС (n=17)	СТ (n=42)	ТТ (n=21)
Середній вік, років	22 (20; 23)	21 (19; 22)	20 (19; 21)
Кількість малорухливих занять протягом доби, години	7,25 (6; 9,5)	8 (5,3; 9)	7,0 (5,0; 10,5)
Ходьба на добу, хв.	120 (120; 150)	120 (60; 180)	110 (40; 180)
ІМТ, кг/м ²	23 (22,4; 25,5)	23 (22; 25)	23,3 (21; 27)
Кількість курців, %	9 52,9*	10 23,8	4 19,0
Кількість чоловіків, що зловживають алкоголем, %	3 17,7	2 4,8	1 4,8
Спадковий анамнез з АГ та ССЗ, %	9 52,9	21 50	18* 85,7

Примітка: * $p<0,05$

Чоловіки в групах за генотипом *AGT1R* A1166С були співставними за віком, спадковим анамнезом з АГ та ССЗ, кількістю курців, чоловіків, що зловживають алкоголем, частотою малорухливих занять протягом доби, та тривалістю ходи на добу (див. табл. 2.).

Таблиця 2.

Характеристики пацієнтів з різними алельними варіантами гену *AGT1R* A1166С

Фактори ризику	АА (n=40)	АС (n=32)	СС (n=8)
Середній вік, років	21 (19; 23)	21 (19; 22)	21,5 (19,5; 26,5)
Кількість малорухливих занять протягом доби, год.	7,25 (6; 9,5)	8 (5,3; 9)	7,0 (5,0; 10,5)

Ходьба на добу, хв.	120 (120; 150)	120 (60; 180)	110 (40; 180)
ІМТ, кг/м ²	23 (22,4; 25,5)	23 (22; 25)	23,3 (21; 27)
Кількість курців, %	12 30	15 46,9	3 37,5
Кількість чоловіків, що зловживають алкоголем, %	1 2,5	4 12,5	0 0
Спадковий анамнез з АГ та ССЗ, %	26 65	19 59,4	4 50

Аналіз результатів зв'язку частоти діагностування АГ у чоловіків із різними алельними варіантами генів *CYP11B2 344 C/T* та *AGT1R A1166C* (табл. 3) визначив, що АГ найчастіше діагностувалася у носіїв Т-алелю (генотипи ТТ та СТ) гену *CYP11B2 344 C/T* та С-алелю (генотипи СС та АС) гену *AGT1R A1166C*.

Таблиця 3.

Зв'язок частоти діагностування АГ та ГЛШ у чоловіків із різними алельними варіантами генів *CYP11B2 344 C/T* та *AGT1R A1166C*

Ген	Алельний варіант	N	АГ		АГ та ВНАТ		ГЛШ	
			Р АГ	Ш АГ	Р АГ+ВНАТ	Ш АГ+ВНАТ	Р ГЛШ	Ш ГЛШ
<i>CYP11B2 344 C/T</i>	СС	17	2	0,13	3	0,21	1	0,06
	СТ	42	5	0,14	8	0,24	5	0,14
	ТТ	21	3	0,17	5	0,31	5	0,31
<i>AGT1R A1166C</i>	СС	8	2	0,33	3	0,60	1	0,14
	АС	32	4	0,14	7	0,28	3	0,10
	АА	40	4	0,11	6	0,18	7	0,21

N – кількість спостережень; Р_{АГ} – абсолютна частота діагностування АГ; Ш_{АГ} – шанс діагностування АГ; Р_{АГ+ВНАТ} – абсолютна частота діагностування АГ та ВНАТ; Ш_{АГ+ВНАТ} – шанс діагностування АГ та ВНАТ; Р_{ГЛШ} – абсолютна частота діагностування ГЛШ; Ш_{ГЛШ} – шанс діагностування ГЛШ.

Аналіз відношення шансів (ВШ) та довірчих інтервалів (ДІ) у групах чоловіків із різними генотипічними алельними варіантами *CYP11B2* 344 С/Т та *AGT1R* A1166С продемонстрував потенційний високий ризик підвищення АГ та виникнення ГЛШ в асоціації із певним генотипом. Так, носії ТТ-алельного варіанту *CYP11B2* 344 С/Т частіше мали АГ, ніж С-монозиготні особи (ВШ ТТ проти СС 1,25; ДІ [0,17; 9,09]). Вищим був також ВШ АГ при порівнянні чоловіків із ТТ та СТ генотипами, із більшенням відносного ризику у Т-гомозиготних осіб (ВШ ТТ проти СТ 1,23; ДІ [0,26; 5,88]). Сумарний відносний ризик ВНАТ та АГ також був вищим у Т-монозиготних чоловіків, порівняно із гетерозиготними та С-гомозиготними особами (ВШ ТТ проти СС 1,46; ДІ [0,28; 7,66]; ВШ ТТ проти СТ 1,33; ДІ [0,37; 4,80]). Підвищення АГ було частіше визначали у гетерозиготних носіїв Т-алелі *CYP11B2* 344 С/Т, порівняно із С-монозиготами (ВШ СТ проти СС 1,10; ДІ [0,25; 4,90]).

Ризик виникнення ГЛШ був у 5 разів вищим у чоловіків із ТТ-генотипом, порівняно із носіями С-алелі та С-монозиготними пацієнтами (ВШ ТТ проти СС 5,00; ДІ [0,48; 51,47]; ВШ ТТ проти СТ 2,31; ДІ [0,57; 9,31]). Проте слід зазначити, що величини довірчих інтервалів не дозволяють з високою вірогідністю розглядати наявність Т-алелі гену *CYP11B2* в якості незалежного фактору ризику ВНАТ, АГ та гіпертензивного ураження серця.

Аналіз ВШ для різноманітних алельних варіантів гену *AGT1R* A1166С показав збільшення сумарного ризику АГ та ВНАТ у чоловіків, які були носіями С-алелю, або були монозиготними за С-алеллю (ВШ АС проти АА 1,59; ДІ [0,47; 5,40]; ВШ СС проти АА 3,40; ДІ [0,61; 18,92]; ВШ СС проти АС 2,14; ДІ [0,39; 11,84]). Відносний ризик ГЛШ у чоловіків молодого та середнього віку був асоційований із А-алеллю гену *AGT1R* A1166С (ВШ АА проти СС 1,48; ДІ [0,15; 14,90]; ВШ АА проти АС 2,05; ДІ [0,47; 8,86]; ВШ СС проти АС 1,38; ДІ [0,12; 16,54]).

Обмеженням даного дослідження є гомогенність досліджуваної групи за віком, що може детермінувати наявний, проте не реалізований на момент дослідження генетичний ризик.

Результати даного дослідження свідчать на користь полігенного характеру артеріальної гіпертензії, що патогенетично реалізується за умови взаємодії потенційно вразливого набору генів із несприятливими умовами зовнішнього середовища. Доцільними є подальші більш масштабні популяційно-статистичні дослідження з метою уточнення патогенетичної ролі мононуклеотидних поліморфізмів генів альдостеронової синтази та рецепторів до ангіотензину II у виникненні АГ та реалізації різних типів ураження органів-мішеней.

Висновки

1. Розповсюдженість різноманітних мононуклеотидних поліморфних варіантів генів *CYP11B2* 344 C/T та *AGT1R* A1166C в популяції чоловіків молодого та середнього віку на півдні України відповідають результатам молекулярно-генетичних досліджень в інших країнах східної та центральної Європи.

2. Т-гомозиготні за поліморфізмом *CYP11B2* 344 C/T чоловіки частіше мають анамнез із АГ та інших ССЗ серед родичів першого порядку.

3. Частота діагностування високого нормального АТ та АГ була найбільшою у носіїв Т-алелю (генотипи ТТ та СТ) гену альдостеронової синтази та С-алелю (генотипи СС та АС) гену рецепторів до ангіотензину II 1 типу.

4. Відносний ризик ГЛШ був у 5 разів вищим у чоловіків із ТТ-генотипом гену *CYP11B2* 344 C/T, порівняно із С-гомозиготними пацієнтами, носійство та гомозиготність за А-алеллю *AGT1R* A1166C також асоціювалися із більшою частотою виявлення ГЛШ.

Література:

1. Yang C.H., Lin Y.D., Wu S.J. Chuang L.Y., Chang H.W. High order gene-gene interactions in eight single nucleotide polymorphisms of Renin-Angiotensin system genes for hypertension association study // Biomed Res Int. - 2015; ;2015:454091. doi: 10.1155/2015/454091

2. Munshi A., Sharma V., Kaul S., Rajeshwar K., Babu Ms., Shafi G., Anila A.N., Balakrishna N., Alladi S., Jyothy A. Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. J Neurol Sci. 2010; 296(1-2): 34-8.

3. Taverne K., De Groot M., De Boer A., Klungel O. Genetic polymorphisms related to the renin-angiotensin-aldosterone system and response to antihypertensive drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010; 6(4): 439-60.

4. Morales-Suarez-Valera M.M., Mansego M.L., Mertin-Escudero J.C., Llopis-Gonzalez A., Chaves F.J., Lopez-Izquierdo R., Frutos-Llanes R., Vicedo-Cabrera A.M. How ineffective hypertension control in subjects treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors is related to polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. Eur J Pharm Sci. 2010; 39(5): 380-6.

5. Ji X., Qi H., Li D.B., Liu R.K., Zheng Y., Chen H.L., Guo J.C. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(1): 1173-7.

6. Alvarez-Madrado et al. Common Polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 Genes: Evidence for a Digenic Influence on Hypertension. Hypertension. 2013; 61 (1): 232-9.

7. Amy K. Mott, David A. Shoham, Kari E. North. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review. *Genet Med* 2008; 10(8): 560–574.
8. K. Hulyam, B. Aysegul, G.H. Veysi, O. Demet. Frequency of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in Turkish acute stroke patients//*J. Cell. Mol. Med.* 2013; 17(4): 475-481.
9. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, Bhatia J, Saluja D, et al. (2014) Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 9(7): e101502. doi:10.1371/journal.pone.0101502.
10. [Електронний ресурс] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» / Хобзей М.К., Нетяженко В.З., Божко Л.І. [та співавт.] // <http://ftp.dsma.dp.ua/605/UKR/NAKAZY/Nakaz%20MOZ%20384%202012.pdf>
11. M. Foppa, B.B. Duncan, L.E.P. Rohde. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3: 17.
12. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P., Virolainen J., Nikkila H., White P.C. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass and function. *Circulation* 1998; 97(6): 569-75.
13. Brand E., Schorr U., Ringel J., Beige J., Distler A., Sharma A.M. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism in Caucasians from the Berlin Salt-sensitivity Trial (BeSST). *J Hypertens.* 1999; 17 (11): 1563-7.
14. Hlubočka Z., Jachymová M., Heller S., Umnerová V., Danzig V., Lanska V., Horký K., Linhart A. Association of the -344 T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiol Res.* 2009; 58(6): 785-92.
15. Stella P., Bigatti G., Tizzoni L., Barlassina C., Lanzani C., Bianci G., Cusi D. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(2): 265-70.
16. Heller S., Linhart A., Jindra A., Jachymová M., Horký K., Peleska J., Hlubočka Z., Umnerová V., Aschermann M. Association of -344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. *Blood Press.* 2004; 13(3): 158-63.