

УДК: 616.12-008.331.1+616-056.527]:612.13:6160008.939.15]:576.8.095.52:575

## ОБМІН ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ПІД ВПЛИВОМ ГЕМОДИНАМІКИ

А. А. Соколенко, к.мед.н.,  
М. О. Соколенко, к.мед.н.,  
Л. С. Соколенко, к.пед.н.

Буковинський державний медичний університет  
Уманський державний педагогічний університет імені Павла Тичини

**Анотація.** Проаналізовані кореляційні зв'язки АТ із ліпідним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на ЕАГ у поєднанні з АО залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора  $\gamma 2$  активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma 2$ , Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ, I/D).

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ліпідний обмін, ожиріння, кореляційний зв'язок, хворий, поліморфізм генів, гемодинаміка.

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ранньою інвалідизацією і передчасною смертністю цих хворих порівняно із загальною популяцією [9]. В даному контексті високий артеріальний тиск (АТ) залишається провідним фактором ризику. Тому, дослідження асоціацій АТ із різними наслідками несмертельних і смертельних серцево-судинних захворювань сприятиме уточненню стратегії для первинної профілактики, лікування та розробки дизайну майбутніх клінічних випробувань [11]. Зокрема, у дослідженні Intersalt Cross-Sectional Survey виявлено, що індекс маси тіла (ІМТ) корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [12]. У дослідженні Swedish Obesity Study АГ виявили у 44-51% осіб із АО [14]. Передбачається, що контроль маси тіла може

еліминувати 48% АГ із популяції білих осіб і 28% АГ із популяції осіб негроїдної раси.

Результати низки популяційних досліджень свідчать про те, що між ризиком розвитку метаболічного синдрому (МС) та поширеністю ожиріння існує чіткий кореляційний зв'язок, і при зростанні ІМТ до 35 кг/м<sup>2</sup> ризик підвищується в 42 рази в чоловіків та в 92 рази – у жінок [13].

Епідеміологічні дослідження встановили чітку і високу кореляцію між ожирінням і АГ, засвідчили лінійний взаємозв'язок між ІМТ і САТ, діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) і пульсовим тиском [10]. На регресивній моделі, скоректованій на вікові зміни АТ, виявлено, що при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м<sup>2</sup> у чоловіків і 1,25 кг/м<sup>2</sup> у жінок, а також за зростання окружності талії на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок САТ підвищується на 1 мм рт. ст. [15].

З огляду на вище вказане, важливим, на нашу думку, є пошук можливих генетичних детермінант впливу параметрів периферійної гемодинаміки на зміни показників обміну ліпідів у хворих на ЕАГ із надмірною масою, чи АО.

#### **Мета дослідження.**

Проаналізувати кореляційні зв'язки АТ із ліпідним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на ЕАГ у поєднанні з АО залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора  $\gamma 2$  активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma 2$ , Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ, I/D).

#### **Матеріал і методи дослідження.**

Етап скринінгу пройшло 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла, чи АО, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Вік пацієнтів становив від 25 до 79 років (в середньому 53,3±6,05 року). Серед обстежених було 56,4% (62) жінок, 43,6% (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I стадії (ст.) – 22,7% осіб (25), на ЕАГ II ст. – 45,45% (50), на ЕАГ III ст. – 31,8% (35). Серед них із нормальною масою тіла – 8,18% випадків (9), надмірною масою – 38,2% (42),

із АО загалом – 53,6% (59): АО I ступеня – 27,3% осіб (30), АО II ступеня – 17,3% (19), АО III – 9,09% осіб (10). Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статевим розподілом і віком.

Постановка діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [4, 5, 6].

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання САТ та ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>), за яким визначали ступені АО, ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Офісний САТ і ДАТ вимірювали всім пацієнтам, відповідно до діючих вимог вітчизняних та Європейських рекомендацій [4, 5, 6]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою портативного приладу "ABPE-02" ("SOLVAIG", Україна-Франція) за стандартним протоколом (40-55 вимірів на добу), виконано 50 хворим та 10 практично здоровим особам. Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення апарату.

Кількісний вміст лептину і адипонектину у плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу із використанням набору реактивів "Leptin (Sandvich)-ELISA" (DRG, Німеччина) і "Adiponectin – ELISA" (Mediagnost, Німеччина). Дослідження ліпідів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) із застосуванням реактивів "CholesterolPAPSLMono" і "TriglyceridesSLMono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) із використанням реактивів фірми "BioSystem" S.A. (Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі 500±20 нм. Лептинорезистентність (ЛР)

визначали за відношенням лептину / ТГ  $>2,7$  [8]; індекса терогенності (ІА) вираховували за формулою А.М. Клімова:  $3XC - XC \text{ ЛПВЩ} / XC \text{ ЛПВЩ}$ .

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежених із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplu-4L" (Росія). Дискримінацію алелей гена PPAR- $\gamma 2$  (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції CseI (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гель-електрофорезу й забарвлювали бромистиметидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primerof Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoftInc., США). Достовірність даних незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію *Student* (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney* (при нерівномірному розподілі). Зв'язок показників встановлювали за допомогою коефіцієнту біваріантної параметричної кореляції ( $r$ ) за *Пірсоном*. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Обговорення результатів дослідження.** Кореляційний зв'язок показників офісного АТ та ІМТ, обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС) засвідчив пряму залежність САТ і ДАТ від ІМТ та ОТ у хворих на ЕАГ II і III ст. ( $r=0,36-0,56$ ,  $p \leq 0,052-0,024$ ). У пацієнтів із ЕАГ I ст. офісний САТ корелював із ОС ( $r=0,43$ ,  $p=0,032$ ).

У власників D-алеля гена ACE середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ<sub>24</sub> і ДАТ<sub>24</sub>) прямо залежали від ОТ ( $r=0,37-0,81$ ,  $p \leq 0,021-0,001$ ) (табл. 1). У носіїв I-алеля (сильніше II-генотипу) на САТ<sub>24</sub> впливав вміст ТГ ( $r=0,70$ ,  $p=0,024$  і  $r=0,37$ ,  $p=0,051$ ), також ТГ визначав рівень ДАТ<sub>24</sub> у осіб із ID-генотипом ( $r=0,38$ ,  $p=0,047$ ). ДАТ<sub>24</sub> у хворих із II-генотипом гена ACE асоціював прямо із плазмовим рівнем лептину, ЗХС і індексом лептинорезистентності (ЛР) ( $r=0,71-0,81$ ,  $p \leq 0,02-0,004$ ), зворотно із

адипонектином ( $r=-0,76$ ,  $p=0,011$ ), у носіїв DD-генотипу – із ХС ЛПДНЩ ( $r=0,51$ ,  $p=0,025$ ) та ІМТ ( $r=0,53$ ,  $p=0,02$ )

Таблиця 1

**Кореляційні зв'язки ( $r$ ) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена ACE (I/D)**

Показники	II		I/D		DD	
	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>
ІМТ	$r=0,61$ $p=0,06$	$r=0,55$ $p>0,05$	$r=0,34$ $p>0,05$	$r=0,37$ $p=0,052$	$r=0,44$ $p>0,05$	$r=0,53$ $p=0,02$
Обвідталії	$r=0,58$ $p>0,05$	$r=0,17$ $p>0,05$	$r=0,43$ $p=0,021$	$r=0,37$ $p=0,049$	$r=0,76$ $p<0,001$	$r=0,81$ $p<0,001$
Лептин	$r=0,32$ $p>0,05$	$r=0,71$ $p=0,02$	$r=0,33$ $p>0,05$	$r=0,14$ $p>0,05$	$r=0,41$ $p>0,05$	$r=0,44$ $p=0,057$
Адипонекти н	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=-0,76$ $p=0,011$	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=-0,07$ $p>0,05$	$r=-0,01$ $p>0,05$	$r=-0,05$ $p>0,05$
ЛР	$r=0,46$ $p>0,05$	$r=0,81$ $p=0,004$	$r=0,11$ $p>0,05$	$r=-0,09$ $p>0,05$	$r=0,28$ $p>0,05$	$r=0,33$ $p>0,05$
ЗХС	$r=0,29$ $p>0,05$	$r=0,72$ $p=0,02$	$r=0,04$ $p>0,05$	$r=0,16$ $p>0,05$	$r=0,18$ $p>0,05$	$r=0,11$ $p>0,05$
ТГ	$r=0,70$ $p=0,024$	$r=0,34$ $p>0,05$	$r=0,37$ $p=0,051$	$r=0,38$ $p=0,047$	$r=0,22$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$
ХС ЛПВЩ	$r=-0,44$ $p>0,05$	$r=0,12$ $p>0,05$	$r=0,02$ $p>0,05$	$r=0,27$ $p>0,05$	$r=-0,25$ $p>0,05$	$r=-0,31$ $p>0,05$
ХС ЛПНЩ	$r=0,23$ $p>0,05$	$r=0,52$ $p>0,05$	$r=0,04$ $p>0,05$	$r=0,09$ $p>0,05$	$r=0,08$ $p>0,05$	$r=0,11$ $p>0,05$
ХС ЛПДНЩ	$r=0,56$ $p>0,05$	$r=0,02$ $p>0,05$	$r=0,02$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$	$r=0,33$ $p>0,05$	$r=0,51$ $p=0,025$
ІА	$r=0,23$ $p>0,05$	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=0,04$ $p>0,05$	$r=-0,01$ $p>0,05$	$r=0,39$ $p>0,05$	$r=0,45$ $p=0,053$

Примітки: 1. САТ<sub>24</sub>, ДАТ<sub>24</sub> – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС –

загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестеролліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекса терогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

САТ<sub>24</sub> корелював із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR- $\gamma$ 2 (r=0,48, p=0,017 і r=0,052, p=0,004), у власників Ala-алеля – із ІМТ (r=0,43, p=0,038), ІА (r=0,46, p=0,022) та зворотно із ХС ЛПВЩ (r=-0,42, p=0,04). ДАТ<sub>24</sub> вірогідно залежав від ОТ у носіїв Pro12-генотипу (табл. 2)

Таблиця 2

**Кореляційні зв'язки (r) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala)**

Показники	12Ala, ProAla		Pro12	
	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>
ІМТ	r=0,43 p=0,038	r=0,40 p=0,054	r=0,26 p>0,05	r=0,37 p=0,052
Обвід талії	r=0,48 p=0,017	r=0,39 p=0,058	r=0,52 p=0,004	r=0,62 p<0,001
Лептин	r=0,12 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,21 p>0,05
Адипонектин	r=-0,14 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=-0,03 p>0,05
ЛР	r=0,06 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,14 p>0,05
ЗХС	r=0,15 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,19 p>0,05
ТГ	r=0,11 p>0,05	r=0,37 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,07 p>0,05
ХС ЛПВЩ	r=-0,42 p=0,04	r=-0,30 p>0,05	r=-0,10 p>0,05	r=0,03 p>0,05
ХС ЛПНЩ	r=0,31 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=-0,01 p>0,05

ХС ЛПДНЩ	r=0,13 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,30 p>0,05	r=-0,14 p>0,05
ІА	r=0,46 p=0,022	r=0,36 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=-0,08 p>0,05

Примітки: 1. САТ<sub>24</sub>, ДАТ<sub>24</sub> – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестеролліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекса терогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

За наявності АО САТ<sub>24</sub> прямо корелював із ІМТ, лептином, ЗХС (r=0,42-0,46, p≤0,045-0,032), погранично з показником ЛР (r=0,39, p=0,051). За нормальної та підвищеної маси тіла ДАТ<sub>24</sub> зворотно залежав від вмісту адипонектину (r=-0,65, p<0,001), а за АО – погранично із ІМТ (r=0,37, p=0,052).

### **Висновки.**

У хворих на ЕАГ II і III стадій та АО офісний САТ і ДАТ прямо залежить від ІМТ та ОТ (r=0,36-0,56). На середньодобовий САТ<sub>24</sub> і ДАТ<sub>24</sub> вірогідно прямо впливає розмір ОТ у власників D-алеля гена ACE (r=0,37-0,81); у носіїв П-генотипу САТ<sub>24</sub> залежить від концентрації ТГ (r=0,70), а ДАТ<sub>24</sub> – від плазмових рівнів лептину, ЗХС та індексу ЛР (r=0,71-0,81), зворотно корелюючи із адипонектином (r=-0,76); у осіб із DD-генотипом на ДАТ<sub>24</sub> прямо впливають рівень ХС ЛПДНЩ (r=0,51) та ІМТ (r=0,53), а у носіїв ID-генотипу – вміст ТГ (r=0,38). САТ<sub>24</sub> корелює із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR-γ2 (r=0,48 і r=0,052), у власників Ala-алеля – із ІМТ (r=0,43), ІА (r=0,46) та зворотно із ХС ЛПВЩ (r=-0,42). ДАТ<sub>24</sub> вірогідно залежить від ОТ у носіїв Pro12-генотипу (r=0,62).

### **Перспективи дослідження:**

Планується провести аналіз показників гемодинаміки та ліпідного обміну у динаміці лікування хворих на ЕАГ та АО, залежно від поліморфізму аналізованих генів.

### **Література:**

1. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2009. – 620 с.
2. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // Новостимедицини и фармации. – 2011. – №19 (391). – С.11-15.
3. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – №5. – С. 80-87.
4. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"/Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ. 2012. 108 [1] с.
5. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D.Jensen, D.H. Ryan, C.M.Apovian [et al.] // Circulation. –2013.– Online Version <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
6. 2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // J. Hypertension. –2013. – Vol. 31. –P. 1281-1357.



7. PPAR $\gamma$ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome / Angela Passaro, Edoardo Dalla Nora, Caterina Marcello [etal.] // Cardiovascular Diabetology. – 2011. – Vol. 10. – P. 112-120. – Режим доступа до журн.: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2840-10-112.pdf>

8. The Pro12Ala Polymorphism of PPAR- $\gamma$  Gene Is Associated with Sepsis Disease Severity and Outcome in Chinese Han Population / Guoda Ma, Haiyang Wang, Guixi Mo [etal.] // PPAR Research. – 2014. – Vol. 2014. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/701971>..

9. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / Davy K.P., Hall J.E. // Hypertension. 2004;43:1312.; 286:R803.

10. Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia / F. Tesfaye, N.G. Nawi, H. Van Minh [et al.] // J. Human Hypertension. – 2007. – Vol. 21. – P. 28–37.

11. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / Eleni Rapsomaniki, Adam Timmis, Julie George [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 383, Issue 9932. – P. 1899-1911.

12. Correlation between body mass index and cardiovascular parameters in obese and non-obese in different age groups / Kanavi Roopa Shekharappa, S. Smilee Johncy, P.T. Mallikarjuna [etal.] // Int. J. Biol. Med. Res. – 2011. – Vol. 2(2). – P. 551-555.

13. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5 $\alpha$ -reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss / J.W. Tomlinson, J. Finney, B.A. Hughes [etal.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1536–1543.

14. Sjostrom C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. Swedish Obese Subjects / C.D. Sjostrom, L. Lissner // Obes. Res. – 1997. – № 5. – P. 519-530.

15. Wilsgaard T. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromsø Study/ T. Wilsgaard, H. Schirmer, E. Arnesen // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2847-2853.