УДК 616.12 – 008.331.1:616.34 — 008.87

І. Ю. Габорець[1]
Л. П. Сидорчук[2]
О. В. Кушнір[2]
Ю. В. Урсуляк[3]

[1]Комунальний заклад "Березнівський районний центр первинної медичної допомоги", м. Березне, [2]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, [3]Обласний клінічний кардіологічний диспансер, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК ЗМІН ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ І МОДЕЛЕЙ ГІПЕРТРОФОВАНОГО МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D), ENOS (T894G) У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

***Ключові слова**: артеріальна гіпертензія, генетичний поліморфізм, ліпідний профіль, гіпертрофія лівого шлуночка.*

***Мета.** Встановити залежність змін ліпідного профілю в хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) від виду гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та поліморфізму генів ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D) і ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS, T894G).*

***Дизайн/підхід.** У проспективному дослідженні взяло участь 120 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості: 12,5% (15) осіб із ЕАГ I, 60,0% (72) із ЕАГ II, 27,5% (33) із ЕАГ III ст.; 48,3% (58) жінок і 51,7% (62) чоловіків, середній вік 52,91±9,24 року, тривалість захворювання від 2-х до 28-и років; контрольна група – 20 практично здорових осіб. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) оцінювали методом Ехо-КГ. Ліпіди плазми досліджували на спектрофотометрі, аналізували відповідно до рекомендацій ESC, ESH (2009). Алелі поліморфних ділянок генів ACE (I/D), eNOS (T894G) – за допомогою ПЛР аналізу.*

***Результати.** Групами ризику порушення ліпідного профілю в хворих на ЕАГ є носії DD-генотипу гена ACE за зростанням вмісту холестеролу ліпопротеїдів низької густини та індексу атерогенності у 1,3 разу ($p<0,05$). Генетично зумовлений ризик появи дисліпідемій у хворих на ЕАГ за наявності несприятливих ексцентричної та концентричної ГЛШ і мутації генів ACE та eNOS (ID/TT, ID/TG, DD/TG гаплотипи) зростає у 2,57-3,86 разу (OR=2,57-3,86). Комбінація дикої I-алелі гена ACE та G-алелі гена eNOS (II/GG, II/TG гаплотипи) є протективним щодо розвитку гіперхолестеролемії у хворих із несприятливими патернами ГЛШ (OR=0,12-0,94) і робить шанси ризику дисліпідемій найнижчими в обстежуваній популяції хворих на ЕАГ ($p=0,05$).*

***Обмеження дослідження/наслідки.** Обмеження зумовлені особливостями проведення лабораторно-діагностичних досліджень.*

***Оригінальність / значення.** Оригінальне дослідження без прототипу, надає патогенетичні дані для ранньої діагностики та профілактики метаболічних порушень за наявності/відсутності ГЛШ у хворих на ЕАГ.*

Вступ

Одним із ключових проявів ураження серця, як органа-мішені, при артеріальній гіпертензії (АГ) є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). За даними Фремінгемських досліджень та робіт R.B. Devereux et al. [3, 11] ГЛШ удвічі збільшує частоту виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ), незалежно від інших чинників ризику (гіперхолестеролемії, старшого віку, високого офісного, чи добового АТ), підвищує загальну смертність та від серцево-судинних захворювань (ССЗ), частоту інфаркту міокарда, потребу в реваскуляризації. Доведено, що збільшення товщини стінки ЛШ у хворих на АГ на 1 мм асоціюється зі зростанням ризику смерті майже в сім разів [4]. На рівні з ГЛШ, фактором, що визначає невтішний прогноз пацієнта із АГ, є дисліпідемія. У багатьох великих клінічних дослідженнях останніх років (HPS, PROVE-IT, REVERSAL та ін.) підтверджено, що нормалізація вмісту загального холестеролу (ЗХС) та зниження рівня холестеролу ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ)

© І. Ю. Габорець, Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнір, Ю.В. Урсуляк, 2012

нижче нормальних значень в осіб з ішемічною хворобою серця не призводить до повного попередження прогресування атеросклерозу і розвитку кардіальних явищ [1, 9, 13]. Також доведено, що генетична відсутність апобілку апоЕ в мишей, чи рецепторів до ЛПНГ супроводжується вираженими порушеннями метаболізму ліпідів та спонтанним розвитком атеросклерозу. Однак, якщо ці зміни поєднуються з відсутністю рецепторів до ангіотензину II 1-го типу (AGTR1), чи із застосуванням їх блокаторів, то розвиток атеросклерозу різко сповільнюється, не дивлячись на гіперхолестеролемію і виражені системні ліпідні порушення. Отже, не стільки ЗХС, як активація ренін-ангіотензин-альдостероної системи (РААС), переважно тканинної, а не циркулюючої, визначає розвиток атеросклеротичного ураження [10, 12]. Поєднання дисліпідемії, атеросклерозу та ГЛШ вагомо погіршують перебіг основного захворювання і прогноз пацієнта [1, 2, 5].

Незважаючи на велику кількість досліджень, на сьогодні не вивченими залишаються питання генетичної схильності хворих на ССЗ до розвитку дисліпідемій через активність РААС і ремоделювання міокарда, як потенційної мішені дисциркуляторних та гуморальних порушень, у підтриманні компенсаторно-пристосувальних механізмів патогенетичного захисту в континуумі АГ. Також особливий інтерес, на нашу думку, має стратифікація клінічно-генетичних маркерів, які асоціюються зі змінами ліпідного обміну та геометричними моделями гіпертрофованого міокарда у хворих на есенціальну АГ (ЕАГ), із наступним виділенням груп високого ризику розвитку дисліпідемій.

Мета дослідження

Встановити залежність змін ліпідного профілю в хворих на ЕАГ від виду ГЛШ та поліморфізму генів ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D) і ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS, T894G).

Матеріал і методи

У проспективному дослідженні взяло участь 147 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості (ESH, 2009) [5, 7]. Етап скринінгу пройшло 120 хворих на ЕАГ I-III, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Серед пацієнтів 12,5% (15) осіб – із ЕАГ I, 60,0% (72) – із ЕАГ II, 27,5% (33) – із АГ III ст.; 48,3% (58) жінок і 51,7% (62) чоловіків, середній вік – 52,91±9,24 року, тривалість захворювання від двох до 28 років (у середньому 15,73±8,02 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Алелі поліморфних ділянок I/D гена ACE та T894G гена eNOS вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amply-4L" (Москва). Фрагменти ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, візуалізували за допомогою транслюмінатора.

Ехо-КГ проводили на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison", Корея): у М- і В-режимах аналізували стандартні лінійні показники структурно-функціонального стану ЛШ, у тому числі геометрію ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) оцінювали відповідно до Penn Convention, індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за співвідношенням ММЛШ до площі поверхні тіла в г/м^2; критерієм наявності ГЛШ, згідно Європейських рекомендацій ESH, ESC (2007, 2009), вважали ІММЛШ у чоловіків е"125 г/м^2, у жінок е"110 г/м^2. За показниками ІММЛШ і відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) виділяли наступні геометричні моделі міокарда ЛШ: нормальну геометрію ЛШ (НГ ЛШ), концентричне ремоделювання ЛШ (КР ЛШ), ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГ ЛШ), концентричну гіпертрофію ЛШ (КГ ЛШ). Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, УЗО нирок та органів черевної порожнини, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невропатолога.

Дослідження ліпідів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (триацилгліцеролів, ТГ) із застосуванням реактивів "Cholesterol PAP SL Mono" і "Triglycerides SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини (ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПДНГ) ("BioSystem" S.A., Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі 500±20 нм [6]. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А.Н. Клімова: ІА = (ЗХС – ХС ЛПВГ)/ХС ЛПВГ. Відповідно з рекомендаціями ESC, ESH та Української асоціації кардіологів за нормальні ("цільові") показники приймали: ЗХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛПНГ <3,0 ммоль/л, ХС ЛПВГ у чоловіків >1,0 ммоль/л, у жінок >1,2 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л [2, 5], ІА J2,5. Абдомінальне ожиріння визначали за обводом талії для чоловіків >102 см, для жінок >88 см [5, 6]. Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м-^{2}) вираховували за співвідношенням маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату. ІМТ розцінювали, відповідно до рекомендацій Національного Інституту Здоров'я США та Північно-Американської Асоціації з вивчення ожиріння, як нормальний –

18,5-24,9 кг/м-^{2}, підвищена маса ІМТ – 25-29,9 кг/м^2, ожиріння ІМТ >30 кг/м-^{2} [8].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням непарного t-критерію *Student* (розподіл за тестами *Колмогорова-Смирнова* та W-критерію *Shapiro-Wilk* були близькими до нормального), чи U-критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney*; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2. Різницю вважали вірогідною при $p<0,05$.

Обговорення результатів дослідження

У хворих на ЕАГ II-III ст. вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПНГ та ІА був вірогідно більшим, ніж у пацієнтів із ЕАГ I ст. та у практично здорових ($p<0,05$). ХС ЛПВГ зменшувався зі збільшенням тяжкості ЕАГ, але вірогідно тільки у хворих на ЕАГ III ст. у жінок і чоловіків проти таких із ЕАГ I ст. на 19,1% і 27,9% ($p<0,05$), відповідно.

За геном ACE показники ліпідного профілю між носіями генотипів суттєво не відрізнялися, хоча ХС ЛПНГ і ІА у носіїв D-алеля перевищували такі в осіб контрольної групи у 1,4-2,0 рази ($p<0,05$), а у хворих із DD-генотипом дані показ-

Таблиця 1

Ліпідний профіль у хворих на ЕАГ залежно від геометричних моделей лівого шлуночка

Геометрична модель ЛШ		НГ ЛШ, n=10 (8,3%)	КР ЛШ, n=15 (12,8%)	ЕГ ЛШ, n=38 (31,7%)	КГ ЛШ, n=57 (47,5%)
ЗХС, ммоль/л		5,05±0,52	5,81±0,87	6,04±0,56	6,07±0,63
ХС ЛПВГ, ммоль/л	Ч	1,28±0,14	1,20±0,11	1,08±0,23	1,01±0,15 p=0,054
	Ж	1,40±0,15	1,33±0,22	1,24±0,19	1,20±0,13 p=0,056
ХС ЛПНГ, ммоль/л		2,65±0,25	3,46±0,58	3,80±0,61 p=0,039	3,75±0,52 p=0,036
ТГ, ммоль/л		1,36±0,24	1,64±0,15	1,77±0,18 p=0,053	1,72±0,21
ІА, ум.од.		2,75±0,29	3,61±0,47 p=0,052	4,20±0,42 p<0,01	4,49±0,33 p<0,01 p_1=0,05

Примітка. 1. ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВГ / ЛПНГ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької густини; ІА – індекс атерогенності; Ч – чоловіки; Ж – жінки; НГ ЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночку (ЛШ); КР ЛШ – концентричне ремоделювання ЛШ; ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія ЛШ; КГ ЛШ – концентрична гіпертрофія ЛШ. 2. p – вірогідність різниць показників відносно НГ ЛШ; p_1 – вірогідність різниць показників відносно КР ЛШ; p_2 – вірогідність різниць показників відносно ЕГ ЛШ

Таблиця 2

Ліпідний профіль у хворих на ЕАГ залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)

Показники ліпідів	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G)		
	II/TT, n=2	**II/TG, n=13**	**II/GG, n=9**
ЗХС, ммоль/л	5,58±0,65	5,31±0,43	5,37±0,52
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,20±0,24	1,23±0,25	1,26±0,12
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,44±0,43	3,25±0,37	3,26±0,50
ТГ, ммоль/л	1,58±0,32	1,66±0,28	1,67±0,22
ІА, ум.од.	3,61±0,56	3,50±0,71	3,21±0,24 $^{DD/TG\ DD/GG}$
	ID/TT, n=7 (%)	**ID/TG, n=31 (%)**	**ID/GG, n=24**
ЗХС, ммоль/л	5,86±0,90	5,59±0,69	5,65±0,45
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,17±0,19	1,21±0,13	1,23±0,10
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,73±0,47	3,55±0,38	3,56±0,57
ТГ, ммоль/л	1,65±0,30	1,64±0,21	1,66±0,20
ІА, ум.од.	4,0±0,45	3,62±0,55	3,59±0,78
	DD/TT, n=0	**DD/TG, n=20**	**DD/GG, n=14**
ЗХС, ммоль/л	–	5,74±0,42	5,68±0,89
ХС ЛПВГ, ммоль/л	–	1,18±0,15	1,20±0,10
ХС ЛПНГ, ммоль/л	–	3,67±0,44	3,69±0,55
ТГ, ммоль/л	–	1,63±0,29	1,62±0,19
ІА, ум.од.	–	3,86±0,30	3,78±0,32

Примітка. 1. Тлумачення абревіатур відповідає таблиці 1. 2. вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня ($p\leq0,05$).

Таблиця 3

Комбінації генотипів поліморфізмів I/D гена ACE і T894G гена eNOS як фактори ризику появи дисліпідемій у хворих на ЕАГ із гіпертрофічними моделями (ексцентрична/концентрична гіпертрофія) лівого шлуночка

№	Потенційний фактор ризику	ARI / ARR	RRI / RRR	RelR	RR	OR	95 CI RR / 95 CI OR	p
1.	Наявність II/GG	0,48	0,68	0,32	0,59	0,12	0,21-4,05 / 0,28-5,12	0,05
2.	Наявність II/TG, II/GG	0,15	0,22	0,78	0,85	0,94	0,53-4,33 / 0,39-9,55	0,05
3.	Наявність II/TT	0,03	0,05	0,95	1,11	1,17	0,17-7,13 / 0,07-18,35	>0,05
4	Наявність II/GG, ID/GG	0,12	0,18	0,82	1,41	1,72	0,51-3,95 / 0,38-7,85	>0,05
5	Наявність ID/TT	-0,16	-0,22	1,22	1,35	2,57	0,33-5,95/ 0,11-12,0	>0,05
6	Наявність ID/TG	-0,23	-0,34	1,23	1,62	3,21	0,42-11,09 / 0,22-11,5	0,08
7	Наявність ID/GG	-0,01	-0,01	1,01	0,96	1,04	0,31-3,02 / 0,19-4,82	>0,05
8	Наявність DD/TG	-0,20	-0,28	1,29	1,83	3,86	0,66-7,64/ 0,35-18,98	>0,05
9	Наявність DD/GG	-0,08	-0,12	1,12	0,99	1,57	0,29-3,09/ 0,19-4,09	>0,05

Примітка. ARI (absolute risk increase) / ARR (absolute risk reduction) – підвищення / зменшення абсолютного ризику; RRI (relative risk increase) / RRR (relative risk reduction) – підвищення / зменшення відносного ризику; RelR (relative risk) – відносний ризик; RR (Risk Ratio) – відношення ризиків; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95CI RR,OR (confidence interval) – довірчі інтервали відношення ризиків (RR), шансів (OR)

ники були вищими, ніж у гомозиготних пацієнтів із I-алелем у 1,3 раза ($p<0,05$). У носіїв T-алеля гена eNOS IA перевищував такий у групі контролю у 1,7 і 1,96 раза ($p<0,05$), відповідно.

Ліпідний профіль залежно від геометричних моделей міокарда лівого шлуночка у хворих на ЕАГ наведено в таблиці 1. Спостерігали незначне зниження ХС ЛПВГ, як у чоловіків, так і в жінок із КГ ЛШ у 1,3 і 1,2 раза ($p=0,054-0,056$) при зростанні ХС ЛПНГ та ІА у хворих із гіпертрофічними геометричними моделями (ЕГ ЛШ та КГ ЛШ) у 1,4 раза ($p=0,036-0,039$) та 1,5 і 1,6 раза ($p<0,01$), відповідно. ІА у хворих із КГ ЛШ перевищував такий у пацієнтів із КР ЛШ в 1,2 раза ($p=0,05$).

Аналіз змін показників ліпідного обміну залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та eNOS (T894G) (табл. 2) засвідчив вірогідно більший ІА у носіїв DD/TG- та DD/GG-гаплотипів, ніж у таких із II/GG-гаплотипом на 18,7% і 17,8% (pd”0,05), відповідно. За іншими показниками вірогідних відмінностей не виявили. При аналізі ліпідного профілю залежно від геометрії міокарду ЛШ за гаплотипами генів ACE (I/D) і eNOS (T894G) суттєвих змін теж не спостерігали ($p>0,05$).

Епідеміологічний аналіз показників підвищення абсолютного та відносного ризиків появи дисліпідемій за наявності несприятливих гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ залежно від дев’яти гаплотипів, чи їх комбінацій із розрахунком відношення ризиків, шансів і відповідних довірчих інтервалів наведено ву таблиці 3. Носійство мутантних D-алелі гена ACE та T-алелі гена eNOS у гаплотипі (ID/TT, ID/TG, DD/TG) є несприятливим фактором і збільшує ризик появи дисліпідемій у хворих на ЕАГ із ЕГ ЛШ, чи КГ ЛШ у 2,57, 4,21 і 3,86 раза, відповідно. Натомість, присутність II-генотипу гена ACE в гаплотипі, незалежно від генотипів гена eNOS, зменшує даний ризик до ймовірності 0,32-0,95 раза (OR=0,12-1,17), а комбінація диких гомозиготних I-алелі гена ACE та G-алелі гена eNOS (II/GG гаплотип) є проективним щодо розвитку гіперхолестеролемії у хворих із несприятливими патернами ГЛШ (OR=0,12) і робить шанси ризику дисліпідемій найнижчими в обстежуваній популяції хворих на ЕАГ ($p=0,05$).

При аналізі кореляційних зв’язків виявили вірогідну залежність ММЛШ із ЗХС і ІА, але тільки у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику із ураженням органів-мішеней і наявними ускладненнями (r=0,51-0,60, pd”0,042-0,005). Також у хворих на ЕАГ III

ММЛШ асоціювалась із рівнем ХС ЛПНГ (r=0,47, p=0,035) та ІМТ (r=0,49, p=0,028). Залежно від алельного стану гена ACE встановили наявність прямого вірогідного зв'язку ММЛШ у носіїв D-алеля із ІМТ (r=0,39-0,41, p=0,044-0,039), у носіїв DD-генотипу – із ЗХС (r=0,60, p=0,005), ХС ЛПДНГ та ХС ЛПНГ (r=0,42-0,53, p=0,039-0,017), відповідно. У носіїв Т-алеля гена eNOS ММЛШ вірогідно корелювала тільки з ІМТ (r=0,32-0,39, p=0,044-0,02), а у носіїв GG-генотипу із ХС ЛПНГ (r=0,75, p=0,021) зі зворотною залежністю від ХС ЛПВГ (r=-0,81, p=0,011).

Таким чином, на нашу думку, отримані дані є результатом реалізації генетично детермінованого клінічного фенотипу ЕАГ, що супроводжується структурно-функціональною перебудовою міокарда ЛШ та асоційованими змінами обміну ліпідів, що дає можливість виокремити групи ризику дисліпідемій залежно від гаплотипу та геометричної моделі ГЛШ.

Висновки

1. Групами ризику порушення ліпідного профілю в хворих на ЕАГ є носії DD-генотипу гена ACE за зростанням вмісту ХС ЛПНГ та індексу атерогенності у 1,3 раза (p<0,05). T894G поліморфізм гена eNOS не асоціюється зі змінами обміну ліпідів у хворих на ЕАГ.

2. Генетично зумовлений ризик появи дисліпідемій у хворих на ЕАГ за наявності несприятливих ексцентричної та концентричної ГЛШ і мутації генів ACE (гомозиготної, чи гетерозиготної присутності D-алеля у гаплотипі) та eNOS (ID/TT, ID/TG, DD/TG гаплотипи) зростає у 2,57-3,86 разу. Комбінація дикої I-алелі гена ACE та G-алелі гена eNOS (II/GG, II/TG гаплотипи) є проективним щодо розвитку гіперхолестеролемії у хворих із несприятливими патернами ГЛШ (OR=0,12-0,94) і робить шанси ризику дисліпідемій найнижчими в обстежуваній популяції хворих на ЕАГ (p=0,05).

3. ММЛШ вірогідно корелює: із ЗХС і ІА в пацієнтів ЕАГ II і III ст., із ІМТ у хворих на ЕАГ III ст, носіїв D-алеля гена ACE та Т-алеля гена eNOS, із ЗХС, ХС ЛПДНГ та ХС ЛПНГ у пацієнтів із DD-генотипом та ХС ЛПНГ і ХС ЛПВГ у хворих із GG-генотипом гена eNOS.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні стану судинного артеріального русла в хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму обраних генів, тяжкості гіпертензії та геометрії міокарда лівого шлуночка.

Література. 1.Коваленко В.Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардіол. ж. – 2010. – №3. – С. 7-35. 2.Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38-75. 3.Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. Devereux, S. Kjeldsen [et al.] for the LIFE Study Group // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003. 4.Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1706-1712. 5.ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and ESH Committee for Practice Guidelines]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010. – 392 p. 6.Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143-3421. 7.Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2009. Reaprisal of European Guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension (ESH) Task Force Document / Guiseppe Mancia, Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158. 8.Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Practical Guide. – Bethesda, MD.: NIH, NHLBI, NAASO, 2002. – 77 p. 9.Increase in serum amyloid a evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice / K.E. Lewis, E.A. Kirk, T.O. McDonald [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 540-545. 10.Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotien E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice / S. Wassmann, T. Czech, M. van Eickels [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3062-3067. 11.Kannel W. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study / W. Kannel, D. Levy, L. Cupples // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1987. – Vol. 10 (Suppl. 6). – P. 135-140. 12.Mueller C.F.H. Angiotensin II. One driving force behind atherogenesis / C.F.H. Mueller, G. Nickenig // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 175-181. 13.Pleiotrophic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis / J.G. Robinson, B. Smith, N. Maheshwari [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1855-1862.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И МОДЕЛЕЙ ГИПЕРТРОФИРОВАННОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE (I/D), ENOS (T894G) У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:

И. Ю. Габорец, Л. П. Сидорчук, О. В. Кушнир, Ю. В. Урсуляк

Резюме. Проанализирована зависимость изменений липидного профиля у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от вида гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и полиморфизма I/D гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), T894G гена эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS). Группой риска нарушения липидного профиля есть носители DD-генотипа гена ACE за повышением холестерина липопротеидов низкой плотности и индекса атерогенности в 1,3 раза (p<0,05). Генетически обусловленный риск дислипидемий у больных с ЭАГ при наличии эксцентрической и концентрической ГЛЖ, мутации генов ACE и eNOS (ID/TT, ID/TG, DD/TG гаплотипы) возростает в 2,57-3,86 раза (OR=2,57-3,86). Комбинация диких I-аллели гена ACE и G-аллели гена eNOS

(II/GG, II/TG гаплотипы) есть протективной по отношению к развитию гиперхолестеринемии у больных с неблагоприятными паттернами ГЛЖ (OR=0,12-0,94) и делает шансы риска дислипидемий наиболее низкими в обследованной популяции больных с ЭАГ (p=0,05).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, липидный профиль, гипертрофия левого желудочка.

UDC 616.12 – 008.331.1:616.34 – 008.87

PATHOGENETIC CONNECTION OF LIPID PROFILE CHANGES WITH LEFT VENTRICLE HYPERTROPHIC MODELS DEPENDING ON GENES POLYMORPHISM' ACE (I/D), ENOS (T894G) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

I.Yu. Gaborets, L.P. Sydorchuk, O.V. Kushnir, Yu.V. Ursuliak

Purpose. To establish the dependence of lipid profile changes in patients with essential arterial hypertension (EAH) on the type of left ventricular hypertrophy (LVH) and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS, T894G).

Design/approach. In a prospective study 120 patients with EAH I-III severity stages were involved: 12,5% (15) persons with EAH I, 60,0% (72) with EAH II, 27,5% (33) with EAH III; 48,3% (58) women and 51,7% (62) men, mean age 52,91±9,24, the disease duration from 2 to 28 years; the control group - 20 apparently healthy individuals. Ventricular mass (LVM) was evaluated by Echo-KG. Plasma lipids were studied by spectrophotometer, analyzed according to the recommendations of the ESC, ESH (2009). Genes' allele polymorphic areas of ACE (I/D), eNOS (T894G) were set by PCR analysis.

Findings. High-risk groups of lipid profile changes in patients with EAH are a carriers of DD-genotype of ACE gene by increasing of low density cholesterol level and atherogenic index by 1,3 times ($p<0.05$). Genetic risk of dyslipidemia in EAH patients with unfavorable eccentric and concentric LVH and ACE and eNOS genes mutations (ID/TT, ID/TG, DD/TG haplotypes) increases by 2,57-3,86 time (OR=2,57-3,86). Combination of Wild I-allele of ACE gene and G-allele of eNOS gene (II/GG, II/TG haplotypes) is protective against the development of hypercholesterolemia in patients with unfavorable patterns of LVH (OR=0,12-0,94) and makes the chances of dyslipidemia risk the lowest in the population of EAH patients ($p=0.05$).

Research limitations/implications. The study is limited by the peculiarities of laboratory and diagnostic tests.

Originality/value. The original research without a prototype provides pathogenetic data for early detection and prevention of metabolic disorders in the presence/absence of LVH in patients with EAH.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, lipid profile, left ventricle hypertrophy.

Bukovinian State Medicial University

Theatralna Ploshcha, 2, Chernivtsi, Ukraine

lsydorchuk@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №3(41).-P.21-26.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

© І. Ю. Габорець, Л.П. Сидорчук, О.В. Кушнір, Ю.В. Урсуляк, 2012