

## Изучение взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с повышенной массой тела у больных артериальной гипертензией в различных этнических группах Республики Мордовия

Л.Н. Гончарова<sup>2\*</sup>, Д.В. Бирлюкова<sup>2</sup>, З.Б. Хасанова<sup>1</sup>, Е.И. Тимошкина<sup>2</sup>, О.Н. Кузовенкова<sup>2</sup>, С.В. Семенова<sup>2</sup>, В.А. Снеговской<sup>2</sup>, Л.К. Федоткина<sup>2</sup>, Н.В. Коновалова<sup>1</sup>, А.Ю. Постнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии». Москва, Россия; <sup>2</sup>ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». Саранск, Россия

## Insertion-deletion polymorphism of ACE gene and increased body mass among hypertensive patients from various ethnic groups in Mordovia Republic

L.N. Goncharova<sup>2\*</sup>, D.V. Biryukova<sup>2</sup>, Z.B. Khasanova<sup>1</sup>, E.I. Timoshkina<sup>2</sup>, O.N. Kuzovenkova<sup>2</sup>, S.V. Semenova<sup>2</sup>, V.A. Snegovskoy<sup>2</sup>, L.K. Fedotkina<sup>2</sup>, N.V. Konovalova<sup>1</sup>, A.Yu. Postnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.P. Ogarev Mordovian State University. Saransk, Russia

**Цель.** Изучить взаимосвязь инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) с повышенной массой тела (МТ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в разных этнических группах Республики Мордовия.

**Материал и методы.** Обследованы 295 пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ: 207 пациентов мордовской и 88 русской национальности и 221 человек – контрольная группа: 147 человек мордовской национальности и 74 русских. Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, электрокардиография в 12 стандартных отведениях, эхокардиография, а также исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена АСЕ.

**Результаты.** Анализ индекса МТ (ИМТ) в зависимости от генотипа гена АСЕ показал, что наибольший индекс ИМТ определяется у носителей генотипа ID обеих этнических групп, но не достигает критерия достоверности.

**Заключение.** У пациентов с АГ независимо от национальной принадлежности (мордовской или русской) не было выявлено взаимосвязи полиморфизма гена АСЕ с избыточной МТ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, повышенная масса тела, ген АСЕ.

**Aim.** To study the association between insertion-deletion (ID) polymorphism of ACE gene and increased body mass (BM) among patients with arterial hypertension (AH), representing various ethnic groups of Mordovia Republic.

**Material and methods.** In total, 295 patients with verified essential AH were examined: 207 Mordovians and 88 Russians. The control group included 221 people: 147 Mordovians and 74 Russians. In all participants, anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental examination was performed, including 12-lead electrocardiography, echocardiography, and assessment of ACE gene ID polymorphism.

**Results.** It was demonstrated that higher BM index levels were registered in ID genotype carriers of either ethnicity more frequently, but not significantly.

**Conclusion.** In both Mordovian and Russian patients with AH, no significant association was observed between ACE gene polymorphism and increased MT.

**Key words:** Arterial hypertension, increased body mass, ACE gene.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: glnsm@mail.ru

<sup>1</sup>Гончарова Л.Н. (\*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, <sup>2</sup>Бирлюкова Д.В. – главный специалист регионального отделения ФСС РФ по Республике Мордовия, <sup>1</sup>Хасанова З.Б. – старший лаборант лаборатории артериальной гипертензии, <sup>2</sup>Тимошкина Е.И. – аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, <sup>2</sup>Кузовенкова О.Н. – клинический ординатор этой же кафедры, <sup>2</sup>Семенова С.В. – аспирант этой же кафедры, <sup>2</sup>Снеговской В.А. – ассистент этой же кафедры, <sup>2</sup>Федоткина Л.К. – профессор этой же кафедры, <sup>1</sup>Коновалова Н.В. – лаборант лаборатории артериальной гипертензии, <sup>1</sup>Постнов А.Ю. – заведующий этой же лабораторией.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из приоритетных проблем практического здравоохранения. Больные АГ имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД). Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) у лиц с сердечно-сосудистой патологией служит избыточная масса тела (МТ), особенно абдоминальный тип распределения жировой ткани. Клетки жировой ткани (адипоциты) активно участвуют во многих физиологических процессах, связанных с энергетическим метаболизмом. В адипоцитах синтезируются все компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [1]. РАС, важнейшим компонентом которой является ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [5]. Один из достаточно распространенных полиморфизмов гена АСЕ связан с наличием – инсерцией (I) или отсутствием – делецией (D) в 16 интроне 287 пар нуклеотидов. Выделяют три генотипа: гомозиготы по инсерции (II), гомозиготы по делеции (DD) и гетерозиготы (ID). I/D полиморфизм гена АСЕ влияет на уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови – у лиц с DD генотипом он максимальный. Интерес представляют данные о взаимовлиянии DD генотипа с избыточной МТ на возникновение АГ. У носителей генотипа DD отмечено значительно большее снижение АД после уменьшения МТ [2,4].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена АСЕ с индексом МТ (ИМТ) и уровнем общего холестерина (ОХС) у коренного населения Республики Мордовия (мордва и русские).

## Материал и методы

Были обследованы 295 пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ в возрасте 21-79 лет (средний возраст  $51,98 \pm 0,65$ ). С учетом этнической принадлежности были сформированы 2 группы. В I группу вошли 207 больных АГ мордовской национальности (средний возраст –  $51,60 \pm 0,76$  года) с продолжительностью АГ –  $11,47 \pm 0,70$  года. II группу составили 88 пациентов русской национальности (средний возраст –  $51,78 \pm 1,39$  года) с продолжительностью АГ –  $13,02 \pm 1,38$  лет. Группы были достоверно сопоставимы по уровню систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), гликемии, ОХС крови (таблица 1).

Контрольная группа (ГК) была сформирована из 221 человека обоего пола (147 человек мордовской национальности и 74 русских), сопоставимых по возрасту с лицами из основных групп, не имеющие наследственной отягощенности по АГ. Характеристика группы представлена в таблице 2.

Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследова-

дование, лабораторные методы исследования, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография. Проводили антропометрию. Абдоминальное ожирение (АО) определялось при окружности талии (ОТ) у мужчин (м) > 102 см и у женщин (ж) > 88 см (критерии АТП III). ИМТ или индекс Кетле-II рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{МТ (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . За избыточную МТ принимали значение  $\text{ИМТ} \geq 25$  и  $< 30 \text{ кг/м}^2$ , ожирение при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  (Европейские рекомендации III пересмотра, 2003). Всем пациентам независимо от пола измерялись ОТ и окружности бедер (ОБ) с последующим вычислением индекса талия/бедро (ИТ/Б) =  $\text{ОТ} / \text{ОБ}$ . Липидный спектр (ЛС) крови: определение концентраций ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) проводилось стандартным ферментативным методом. К гиперхолестеринемии (ГХС) относили значения  $\text{ОХС} \geq 5,0$  ммоль/л (190 мг/дл), повышенным уровнем ХС ЛНП считали  $\geq 3,0$  ммоль/л (115 мг/дл) (ВНОК, 2003). Молекулярно-генетические исследования выполняли в лаборатории молекулярной генетики РКНПК им. А.Л.Мясникова. Для типирования генотипа пробы венозной крови брали в пробирки типа вакуетнера с ЭДТА. Кровь замораживали при  $-70^\circ\text{C}$ , затем транспортировали в Москву. Для транспортировки использовали изометрические контейнеры с аккумуляторами холода, не допускающие размораживания. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделена из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции (Johns, 1989). Полиморфные маркеры анализировали методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ИТ/Б ПДРФ с использованием соответствующих праймеров. Фрагменты ДНК после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакетов программ “Statistica for Windows 6.0” (StatSoft), программного обеспечения MS Excel XP (Microsoft). Для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна-Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (проценты) частотами. Межгрупповые различия по качественным порядковым и бинарным признакам оценивались с использованием критерия  $\chi^2$ , а при ожидаемых частотах  $< 5$  – точного двустороннего теста Фишера. Выявление взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при  $p < 0,05$  для двусторонних критериев.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследованных групп представлена в таблицах 1 и 2.

Все обследованные пациенты с эссенциальной АГ независимо от этнической принадлежности имеют тенденцию к избыточной МТ, что наиболее четко отражает ИМТ. При изучении ИМТ в зависимости от национальности и пола было отмечено, что в мордовской этнической группе женщины имеют достоверно ( $p = 0,049$ ) более высокий ИМТ

(31,29±0,50 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с мужчинами (29,39±0,63 кг/м<sup>2</sup>). В группе русских, как у женщин, так и у мужчин с эссенциальной АГ был определен ИМТ, относящийся по Европейским рекомендациям III пересмотра к ожирению I степени – 31,83±0,70 и 32,24±1,27 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

Анализ ИМТ в зависимости от возраста показал, что в группе этнических русских во всех возрастных интервалах, за исключением интервала 20-29 лет, цифры данного показателя выше, чем у представителей мордовской национальности, хотя и не достигают статистической значимости. Распространенность высокого ИМТ (>30 кг/м<sup>2</sup>) в обеих этнических группах нарастает с возрастом. Но среди мордвы с эссенциальной АГ пик распространенности высокого ИМТ (52,38%) приходится на возрастную подгруппу 40-49 лет, а среди русских (64,71%) – на 60-69 лет. В возрастном интервале 70-79 лет распространенность высокого ИМТ в обеих группах одинакова и составляет 33,3%. Изменение ИМТ в различных возрастных категориях среди коренного населения Республики Мордовия отражено на рисунке 1.

Высокий ИМТ определяли у больных эссенциальной АГ как мордовской, так и русской национальностей, независимо от уровня повышения АД (рисунок 2). У представителей мордовской этнической группы была выявлена слабая, но достоверная корреляционная связь между ИМТ и величиной САД (r=0,185, p=0,016).

При анализе ОТ получено, что представители обеих обследованных групп как женщины, так и мужчины имеют АО. Статистически значимые различия по данному показателю между пациентами разных национальностей отсутствовали. С возрастом происходит увеличение ОТ среди всех групп обследованных, причем в группе мордвы эта зависимость достигает критерия достоверности (p=0,039). Изучение ИТ/Б показало, что мужчины обеих национальностей имеют достоверно (p<0,05) более высокие показатели: 0,97±1,46 для I группы, 0,93±2,12 – для II, чем женщины.

ГХС как один из ФР развития АГ была выявлена среди представителей обеих этнических групп. Среднее значение ОХС крови для больных АГ мордовской национальности – 5,43±0,11 ммоль/л, для русских – 5,51±0,15 ммоль/л. При исследовании этого показателя в зависимости от пола и национальности был определен достоверно (p=0,008) более низкий уровень ОХС (4,95±0,17 ммоль/л) среди мужчин мордовской национальности. С возрастом отмечается статистически значимый рост

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика основной группы (M±m)

Показатели	Мордва (n=207)	Русские (n=88)	p
Возраст	51,60±0,76	51,78±1,39	0,832
Пол	Ж-156, М-51	Ж-69, М-19	0,654
Продолжительность АГ	11,47±0,70	13,02±1,38	0,306
МТ	84,50±1,34	86,39±1,80	0,422
ИМТ	30,83±0,42	31,92±0,61	0,156
ОТ ж	99,45±1,25	100,65±1,55	0,567
ОТ м	102,15±2,12	105,27±3,70	0,455
ИТ/Б ж	0,87±0,55	0,88±1,06	0,187
ИТ/Б м	0,97±1,46	0,93±2,12	0,230
САД	162,99±2,32	168,37±3,80	0,219
ДАД	98,69±1,17	100,78±1,93	0,344
ЧСС	76,76±1,19	77,81±1,53	0,606
ОХС	5,43±0,11	5,51±0,15	0,696
Сахар крови	5,53±0,19	5,34±0,23	0,602

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Таблица 2**

Сравнительная характеристика ГК (M±m)

Показатели	Мордва (n=147)	Русские (n=74)	p
Возраст	49,31±1,13	53,18±2,71	0,135
Пол	Ж-75, М-72	Ж-43, М-31	0,391
Вес	73,49±1,28	72,03±1,97	0,557
ИМТ	26,33±0,48	27,12±0,74	0,404
ОТ ж	98,38±2,19	94,79±2,88	0,338
ОТ м	95,28±1,43	99,91±4,63	0,208
ИТ/Б ж	0,84±0,01	0,81±0,02	0,163
ИТ/Б м	0,83±0,01	0,86±0,03	0,206
САД	116,29±0,88	119,33±1,72	0,097
ДАД	73,26±0,59	75,33±1,15	0,091

содержания ОХС в группе этнических русских (r=0,296, p=0,037).

Распределение частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE среди пациентов с эссенциальной АГ русской и мордовской национальностей представлено в таблице 3.

Таким образом, частота распространения генотипа ID полиморфизма гена ACE больше у пациентов с эссенциальной АГ мордовской национальности, но не достигает достоверности в сравнении с частотой этого генотипа в группе русских. Однако при анализе частоты различных генотипов гена ACE в мордовской этнической группе определяется достоверно (p=0,011) более высокая распространенность генотипа ID по сравнению с генотипом, гомозиготным по аллелю D. При анализе частот аллелей I/D полиморфизма гена ACE у больных

**Таблица 3**

Частота генотипа I/D полиморфизма гена ACE у коренного населения Республики Мордовия

Группа	II	ID	DD	Аллель I	Аллель D	d.f
Мордва (n=207)	30,88%	45,59%	23,53%	53,68%	46,32%	206
Русские (n=88)	40,54%	37,84%	21,62%	59,46%	40,54%	87

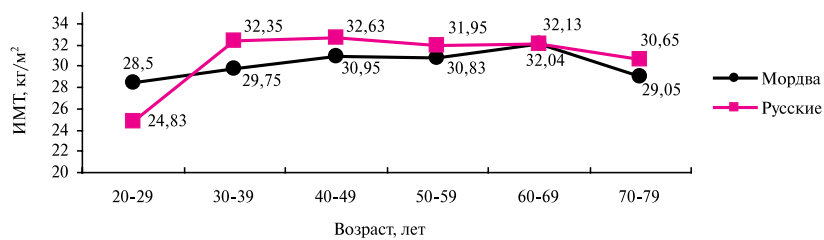


Рис. 1 Зависимость ИМТ от возраста среди коренного населения Республики Мордовия.

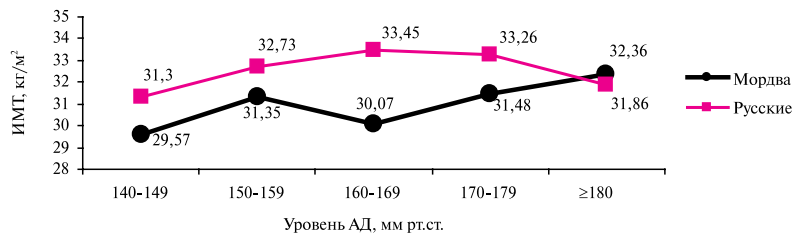


Рис. 2 Зависимость ИМТ от уровня САД среди коренного населения Республики Мордовия.

эссенциальной АГ как мордовской, так и русской национальностей чаще встречается аллель I.

Распределение генотипов гена ACE в ГК было следующим: распространенность генотипа II была наименьшей среди обеих национальностей, чаще всего определялся промежуточный генотип ID – 41,46% среди представителей мордовской национальности и 47,83% среди русских. В ГК в отличие от основных распространенность аллеля D доминирует над аллелем I (таблица 4).

Был проведен анализ ассоциации I/D полиморфизма гена ACE у лиц с эссенциальной АГ мордовской и русской национальностей в зависимости от уровня ИМТ, ИТ/Б, ОХС и гликемии. Результаты представлены в таблице 5.

Наиболее высокие цифры как САД, так и ДАД наблюдаются у людей с генотипом DD. Анализ ИМТ

в зависимости от генотипа гена ACE показал, что наибольший ИМТ определяется у носителей генотипа ID обеих этнических групп. При изучении ИТ/Б и ОТ обнаружено, что у представителей как мордовской, так и русской национальностей независимо от пола и генотипа гена ACE имеет место АО. Повышенный уровень ОХС крови определяется в обеих группах среди носителей генотипов II и ID. Но статистически значимых различий между генотипами гена ACE и величиной САД и ДАД, ИМТ, ОХС, триглицеридов (ТГ) не выявлено, что подтверждается большинством проведенных исследований. Однако у жителей Москвы были обнаружены корреляции I/D – полиморфизма с уровнем ОХС, а также ХС ЛНП и аполипопротеина В [3,6]. Противоречивость результатов исследований может быть обусловлена несколькими факторами. К ним относятся: возраст, пол,

Таблица 4

Частота генотипа I/D полиморфизма гена ACE в ГК

Группа	II	ID	DD	Аллель I	Аллель D	d.f
Мордва (n=147)	21,95%	41,46%	36,59%	42,68%	57,32%	146
Русские (n=74)	17,39%	47,83%	34,78%	41,30%	58,70%	73

Таблица 5

Клиническая характеристика больных с разным типом генетического полиморфизма гена ACE

Показатели	Мордва			Русские		
	II	ID	DD	II	ID	DD
САД	172,75±10,29	167,07±6,19	178,31±9,75	170,60±11,09	169,43±9,33	172,75±13,17
ДАД	101,30±4,78	100,45±2,79	103,85±4,74	95,73±5,43	103,79±4,42	105,50±4,94
ИМТ	30,02±0,80	31,38±0,97	29,38±1,51	29,79±1,32	32,52±1,07	31,83±1,38
ОТ ж	95,33±4,10	102,00±2,41	101,60±5,61	95,25±3,97	102,33±3,75	101,83±5,07
ОТ м	105,67±5,49	107,75±5,95	91,67±7,26	102,67±6,04	107,00±9,00	99,00±11,00
ИТ/Б м	0,96±2,90	1,01±3,30	0,90±5,54	0,95±3,15	0,94±6,00	0,86±10,25
ИТ/Б ж	0,84±1,70	0,88±1,14	0,87±2,31	0,90±3,78	0,86±2,73	0,90±3,78
ОХС	5,10±0,21	5,08±0,28	4,72±0,29	5,16±0,21	5,58±0,25	4,93±0,23
Сахар	5,05±0,21	5,01±0,19	5,56±0,20	5,06±0,25	5,92±0,69	4,25±0,17

расовая и этническая принадлежность, а также взаимодействие “ген-ген”, “ген-средовые факторы”.

Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что в данной популяцион-

ной выборке отсутствовали взаимосвязи полиморфизма гена АСЕ с избыточной МТ как у пациентов с АГ мордовской, так и русской национальности.

### **Литература**

1. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н. и др. Бюллетень СО РАМН 2006; 120(2): 29-42.
2. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева А.М. и др. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона. Генетика 2001; 37(3): 426-30.
3. Чистяков Д.А., Демуров Л.М., Кондратьев Я.Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензин I превращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции. Молекулярная биология 1998; 32(3): 410-5.
4. Kostis JB, Wilson AC, Hooper WC, et al. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with blood pressure sensitivity to weight loss. Am Heart J 2002; 144(4): 625-9.
5. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, et al. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13(1): 101-6.
6. Shadrina MI, Slominsky PA, Perova NV, Limborska SA. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (ACE) and coronary heart disease in Moscow. Am J Hum Genet 1996; Supplement: A376.

Поступила 22/12-2008