

УДК 616.12-008.331.1-053.6:575

АСОЦІАЦІЯ МІЖ ПОЛІМОРФІЗМАМИ ГЕНІВ ACE, NOS3, ATR1 ТА PPAR γ І ПОКАЗНИКАМИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПІДЛІТКІВ

¹Хайтович М.В., ²Гончаров С.В., ²Каплінський С.В., ¹Терлецький Р.В.,
¹Місюра Л.І., ¹Медведєв М.В., ¹Місюра О.М., ^{1,3}Кухта Н.М.,
³Недашковська І.М., ²Досенко В.Є.

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

²Інститут фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, Київ

³Дитяча клінічна лікарня №6 м. Києва

Association between gene polymorphism ace, nos³, atr¹, PPAR γ and indicators of a daily profile of blood pressure among teenagers

M. Khaitovych¹, S. Goncharov², S. Kaplinskyi², R. Terletskyi¹, L. Misiura³, M. Medvediev¹, O. Misiura¹, N. Kukhta^{1,3}, I. Nedashkovska³, V. Dosenko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv

³Children clinical hospital N.6, Kyiv

Aim. To study impact of gene polymorphism I/D of gene ACE, Glu298Asp of gene NOS3, A1166C of gene ATR1, Pro12Ala of gene PPAR γ on a daily profile of blood pressure among teenagers with raised blood pressure (RBP).

Materials and methods. Object of study: 83 teenagers (60 boys and 23 girls) at age from 12 to 17 years, who were hospitalized for examination and treatment due to raised blood pressure. Verification of the diagnosis was conducted by means of monitoring of the daily blood pressure with monitors "ABM-04" ("Meditech", Hungary). Withdrawal criterion: secondary (symptomatic) hypertension. Genotyping was conducted by polymerase chain reaction. Programs Excel 2003 and Statistica for Windows 8.0 were applied to evaluate the results of the study.

Results. Significantly more frequent ($P < 0.005$) in patients with hypertension, compared with the control group, identified I and I/D genotypes of gene ACE (81.93% against 40.35% and 63.86% against 17.54%). Asp/Asp genotype of NOS3 gene was revealed in 12.05% of patients but this genotype was not found in a control group. Patients with Asp/Asp genotype comparatively to patients with Glu-genotypes were significantly older – 15.50 ± 1.84 years against 14.27 ± 2.03 years, $P < 0.05$, higher level of daily diastolic blood pressure was revealed in patients with Asp/Asp genotype – 75.87 ± 7.11 mmHg against 71.60 ± 6.92 mmHg ($P < 0.05$). Carriers of 1166C genotype had a high ($P < 0.001$) average daily systolic and pulse blood pressure: 132.02 ± 2.99 mmHg and 61.11 ± 3.03 mmHg respectively. Girls with Pro12Ala genotype were revealed lower body mass index (BMI) (22.29 ± 1.31) kg/m², among the boys, daily values of rates of heart beats per minute (BPM) (85.22 ± 1.90) and systolic blood pressure (126.51 ± 1.65) were lower ($P < 0.01$). Factor analysis (principal component analysis, PCA) allowed to identify five independent factors of increasing blood pressure (69.9%). Besides the first three factors responsible for hemodynamic changes and activation of the sympathetic nervous system, the factor 4 (11.7%) was associated with polymorphism A1166C (0,623) and Pro12Ala (-0,701), and with a BMI (-0.524); Factor 5 (10.2%) with polymorphism Glu298Asp (0,727) and the I/D (-0,725).

Conclusion. Polymorphisms A1166C of gene ATR1 and polymorphisms Glu298Asp of gene NOS3 are independent factors in the formation of high blood pressure among teenagers. Polymorphisms Pro12Ala of gene PPAR γ they are of a protective character. Unexpected protective role of polymorphism I/D of gene ACE requires its further study.

Key words: raised blood pressure, single nucleotide polymorphism, teenagers, ACE, ATR1, NOS3, PPAR γ .

Асоціація між поліморфізмами генів ace, nos³, atr¹ та PPAR γ і показниками добового профілю артеріального тиску у підлітків

М.В. Хайтович¹, С.В. Гончаров², С.В. Каплінський², Р.В. Терлецький¹, Л.І. Місюра³, М.В. Медведєв¹, О.М. Місюра¹, Н.М. Кухта^{1,3}, І.М. Недашковська³, В.Є. Досенко²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ

³Дитяча клінічна лікарня №6 м. Києва

Мета. Вивчити вплив поліморфізмів I/D гену ACE, Glu298Asp гену NOS3, A1166C гену ATR1, Pro12Ala гену PPAR γ на показники добового профілю артеріального тиску (АТ) у підлітків із підвищеним АТ.

Матеріали та методи. Досліджено 83 підлітки (20 дівчаток та 63 хлопчики) віком 12-17 років, які поступали на стаціонарне обстеження та лікування з приводу підвищеного АТ. Верифікація діагнозу проводилась методом добового моніторингу АТ із використанням моніторів "ABM-04" ("Meditech", Угорщина). Критерій виключення: вторинна

(симптоматична) артеріальна гіпертензія. Генотипування проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції. Для оцінки результатів дослідження використовували програми Excel 2003 та Statistica for Windows 8.0.

Результати. Суттєво частіше ($P < 0,005$) у пацієнтів із підвищеним АТ, порівняно із контрольною групою, виявлялись I і I/D генотипи ACE (81,93% проти 40,35% та 63,86 проти 17,54%). У 12,05% пацієнтів виявлено Asp/Asp генотип NOS3, тоді як в групі контролю він не зустрічався. Пацієнти із Asp/Asp-генотипом, порівняно із пацієнтами із Glu-генотипом, були достовірно старшими за віком – ($15,50 \pm 1,84$) років проти ($14,27 \pm 2,03$) років, $P < 0,05$; у них виявлено вищий рівень середньодобового діастолічного АТ – ($75,87 \pm 7,11$) мм рт.ст. проти ($71,60 \pm 6,92$) мм рт.ст. ($P < 0,05$). Носії генотипу 1166C відрізнялись більш високими ($P < 0,001$) середньодобовими систолічним та пульсовим АТ – відповідно ($132,02 \pm 2,99$) мм рт.ст. та ($61,11 \pm 3,03$) мм рт.ст. У дівчаток із генотипом Pro12Ala виявлено в середньому менший індекс маси тіла (ІМТ) – ($22,29 \pm 1,31$) кг/м², у хлопчиків – нижчі ($P < 0,01$) середньодобові частота серцевих скорочень (ЧСС) ($85,22 \pm 1,90$) 1/хв. і систолічний АТ – ($126,51 \pm 1,65$) мм рт.ст. Факторний аналіз (метод головних компонент) дозволив виділити 5 незалежних факторів підвищення АТ (69,9%). Крім перших трьох факторів, які відповідали гемодинамічним змінам та активації симпатичної нервової системи, фактор 4 (11,7%) асоціювався із поліморфізмами A1166C (0,623) та Pro12Ala (-0,701), а також із ІМТ (-0,524); фактор 5 (10,2%) – із поліморфізмами Glu298Asp (0,727) та I/D (-0,725).

Висновок. Поліморфізми A1166C гену ATR1 та Glu298Asp гену NOS3 є незалежними факторами формування підвищеного АТ у підлітків, поліморфізм Pro12Ala гену PPAR γ носить захисний характер. Потребує подальшого вивчення неочікувана протективна роль поліморфізму I/D гену ACE.

Ключові слова: підвищений артеріальний тиск, підлітки, одонуклеотидні поліморфізми, ACE, ATR1, NOS3, PPAR γ .

Ассоциация между полиморфизмами генов ace, nos², atr¹, PPAR γ и показателями суточного профиля артериального давления у подростков

Н.В. Хайтович¹, С.В. Гончаров², С.В. Каплинский², Р.В. Терлецкий¹, Л.И. Мисюра³, М.В. Медведев¹, А.Н. Мисюра¹, Н.Н. Кухта^{1,3}, И.Н. Недашковская³, В.Е. Досенко²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

²Институт физиологии имени А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

³Детская клиническая больница №6 г. Киева

Цель. Изучить влияние полиморфизмов I/D гена ACE, Glu298Asp гена NOS3, A1166C гена ATR1, Pro12Ala гена PPAR γ на показатели суточного профиля артериального давления (АД) у подростков с повышенным АД.

Материалы и методы. Исследовано 83 подростка (20 девочек и 63 мальчика) в возрасте 12-17 лет, которые поступали на стационарное обследование и лечение по поводу повышенного АД. Верификация диагноза проводилась методом суточного мониторинга АД с использованием мониторов "ABM-04" ("Meditech", Венгрия). Критерий исключения: вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции. Для оценки результатов исследования использовали программы Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0.

Результаты. Существенно чаще ($P < 0,005$) у пациентов с повышенным АД, по сравнению с контрольной группой, выявлялись I и I/D генотипы ACE (81,93% против 40,35% и 63,86 против 17,54%). У 12,05% пациентов выявлено Asp/Asp генотип NOS3, тогда как в группе контроля он не встречался. Пациенты с Asp/Asp-генотипом по сравнению с пациентами с Glu-генотипом были достоверно старше по возрасту ($15,50 \pm 1,84$) лет против ($14,27 \pm 2,03$) лет, $P < 0,05$; у них выявлено более высокий уровень среднесуточного диастолического АД – ($75,87 \pm 7,11$) мм рт.ст. против ($71,60 \pm 6,92$) мм рт.ст. ($P < 0,05$). Носители генотипа 1166C отличались более высокими ($P < 0,001$) среднесуточным систолическим и пульсовым АД соответственно ($132,02 \pm 2,99$) мм рт.ст. и ($61,11 \pm 3,03$) мм рт.ст. У девочек с генотипом Pro12Ala обнаружено в среднем меньше индекс массы тела (ИМТ) ($22,29 \pm 1,31$) кг/м², у мальчиков – ниже ($P < 0,01$) среднесуточные частота сердечных сокращений (ЧСС) ($85,22 \pm 1,90$) 1/мин. и систолическое АД ($126,51 \pm 1,65$) мм рт.ст. Факторный анализ (метод главных компонент) позволил выделить 5 независимых факторов повышения АД (69,9%). Кроме первых трех факторов, которые отвечали гемодинамическим изменениям и активации симпатической нервной системы, фактор 4 (11,7%) ассоциировался с полиморфизмом A1166C (0,623) и Pro12Ala (-0,701), а также с ИМТ (-0,524); фактор 5 (10,2%) – с полиморфизмом Glu298Asp (0,727) и I/D (-0,725).

Заключение. Полиморфизмы A1166C гена ATR1 и Glu298Asp гена NOS3 являются независимыми факторами формирования повышенного АД у подростков, полиморфизм Pro12Ala гена PPAR γ носит защитный характер. Требуется дальнейшего изучения неожиданная протективная роль полиморфизма I/D гена ACE.

Ключевые слова: повышенное артериальное давление, подростки, одонуклеотидные полиморфизмы, ACE, ATR1, NOS3, PPAR γ .

Адреса для корреспонденції:

Хайтович Микола Валентинович – д.м.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: nikolay@ipnet.kiev.ua

Основним напрямком профілактики інвалідизуючих та фатальних серцево-судинних захворювань у дорослих на сьогодні вважається підтримка «ідеального» серцево-судинного здоров'я у дитячому віці, починаючи від самого народження. Важливе значення має вивчення та критична оцінка сильних та слабких сторін серцево-судинної системи у дітей і підлітків [1].

Підвищений артеріальний тиск (передгіпертензія або артеріальна гіпертензія) виявляється у 25,1% хлопчиків і 11% дівчаток підліткового віку [2].

Артеріальна гіпертензія (АГ) є мультифакторіальним захворюванням, викликаним стресом, метаболічними і генетичними факторами тощо. Продовжується активне вивчення ролі поліморфізмів I/D інтрону 16 гену ACE (rs5186) [3-6], Glu298Asp екзону 7 гену NOS3 (rs1799983) [7, 8], A1166C гену ATR1 (rs5186) [9,10] та Pro12Ala гену PPAR γ -2 (rs1801282) [11,12] у розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Однак, результати досліджень в різних популяціях часто відрізняються. Так, у популяції азійських індійців, згідно результатів факторного аналізу, поліморфізм I/D гену ACE разом із систолічним (АТс) та діастолічним артеріальним тиском (АТд) є незалежним фактором (із дисперсійним навантаженням 19,44%) розвитку метаболічного синдрому [6]. Носії мутантного алелю D у Саудівській Аравії частіше серед пацієнтів із АГ [13], а у єгиптян із ішемічним інсультом виявлено більшу частоту D/D поліморфізму [3]. Однак, у популяції європеїдів Бразилії не виявлено впливу даного поліморфізму на розвиток АГ [5].

Є дані, що частота поліморфізму Glu298Asp значимо більша у пацієнтів із АГ, порівняно із контролем [14], а у пацієнтів із ожирінням поліморфізм Glu298Asp гену NOS3 збільшує ризик АГ [15].

Доведено, що частота генотипів A1166C і C1166C гену ATR1 більша серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, порівняно із здоровою популяцією [9, 16], але роль даного поліморфізму у розвитку судинної жорсткості не виявлена [10].

В ряді досліджень особливо акцентується увага на вивченні ролі ген-ген асоціацій в генезі АГ [4, 11, 17].

Метою нашої роботи було встановити вплив вказаних генетичних маркерів на показники добового профілю артеріального тиску (ДПАТ) у підлітків із підвищеним артеріальним тиском (АТ).

Матеріали та методи. Проведено дослідження 83 підлітків (20 дівчаток та 63 хлопчиків) віком 12-17 років, які поступали на стаціонарне обстеження та лікування у Центр діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей Дитячої клінічної лікарні №6 м. Києва з приводу підвищеного АТ.

Верифікація діагнозу проводилась методом добового моніторингу АТ з використанням моніторів "ABM-04" ("Meditech", Угорщина). Вимірювання АТ відбувалось за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.00-

22.00) і кожні 30 хвилин вночі (22.00-6.00). Критерієм виключення була вторинна (симптоматична) АГ.

Виділяли 3 основні добові профілі АТ: стабільна АГ (САГ), лабільна АГ (ЛАГ), нестабільний артеріальний тиск (НестАТ), відповідно описаних раніше критеріїв [18].

Характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 1. Діти всіх трьох груп не відрізнялись за віком, індексом маси тіла (ІМТ) та середньодобовою частотою серцевих скорочень (ЧСС). Середньодобові АТс і пульсовий АТ (АТп) були максимально виражені у пацієнтів із САГ: відповідно (134,00 \pm 0,93) мм рт.ст. і (59,93 \pm 1,16) мм рт.ст., тоді як у пацієнтів із ЛАГ вони були достовірно ($P < 0,001$) нижчими – відповідно (124,49 \pm 1,29) мм рт.ст. і (54,63 \pm 1,60) мм рт.ст. У пацієнтів із НестАТ середньодобовий показник АТс відповідав значенням передгіпертензії. Середньодобовий АТд ($P < 0,001$) був достовірно вищим у пацієнтів із САГ – (74,06 \pm 1,03) мм рт.ст., але в середньому не перевищував нормальні значення.

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів (X \pm SD)

Параметри	НестАТ (n=16)	ЛАГ (n=23)	САГ (n=44)	P
Вік, роки	14,20 \pm 0,53	14,70 \pm 0,43	14,36 \pm 0,31	>0,05
ІМТ, м/кг ²	22,58 \pm 0,10	24,23 \pm 0,81	24,05 \pm 0,58	>0,05
Середньодобовий АТс, мм рт.ст.	120,59 \pm 1,60	124,49 \pm 1,29	134,00 \pm 0,93	<0,001
Середньодобовий АТд, мм рт.ст.	70,20 \pm 1,77	69,87 \pm 1,43	74,06 \pm 1,03	<0,05
Середньодобовий АТп, мм рт.ст.	50,39 \pm 1,98	54,63 \pm 1,60	59,93 \pm 1,16	<0,001
Середньодобова ЧСС, 1/хв	85,98 \pm 2,41	87,52 \pm 1,94	87,86 \pm 1,41	>0,05

Поліморфізми вказаних генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції за відомими методиками [19-22].

Для оцінки результатів дослідження використовували програми Excel 2003 та Statistica for Windows 8.0.

Відмінність частоти певних поліморфізмів у пацієнтів із підвищеним АТ та у підлітків групи контролю вивчали за допомогою χ^2 -тесту. Порівняння цифрових показників у пацієнтів різних груп проводили за допомогою параметричної статистики, одно- та двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Для виділення латентних факторів, які обумовлюють підвищення АТ, використовувався факторний аналіз (метод головних компонент). Як відомо, даний статистичний метод на основі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків показників дозволяє виявляти латентні (приховані) узагальнюючі характеристики структури досліджуваних об'єктів і їх властивостей [23]. Для створення кореляційної матриці проведено кодування кількості поліморфних алелів кожного поліморфізму (немає – 1 бал, одна – 2 бали, дві – 3 бали) та статі (жіноча – 1 бал, чоловіча – 2 бали). Спочатку була отримана кореляційна матриця вказаних характеристик. На

підставі даної матриці методом «кам'янистого осипу» виділено 5 факторів. Була побудована первісна матриця факторних навантажень (кореляцій) показників, що вивчалися. Далі методом квартімаксного вихідного обертання отримано остаточні факторні навантаження.

Результати.

Суттєво частіше ($P < 0,05$) у хворих із підвищеним АТ (табл. 2), порівняно із контрольною групою, виявлялись I і I/D поліморфізми гену ACE (81,93% проти 40,35% та 63,86 проти 17,54%). У 12,05% пацієнтів нами виявлено Asp/Asp генотип 7 екзону гену NOS3, тоді як в групі контролю у 75,44% підлітків відмічено гетерозиготний генотип Glu/Asp і зовсім не зустрічався генотип Asp/Asp. Не встановлено достовірної відмінності в поширеності генотипів C/C або A/C поліморфізму A1166C гену ATR1 та Ala або Pro/Ala поліморфізму Pro12Ala гену PPAR γ .

Таблиця 2

Частота поліморфних маркерів у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском та групи контролю

Поліморфізми		Пацієнти із підвищеним АТ, абс/%	Контроль, абс/%	P
I/D 16 інтрону гену ACE	I/I	15/18,07	13/22,81	>0,05
	I/D	53/63,86	10/17,54	<0,005
	DD	15/18,07	34/59,65	<0,005
	I	68/81,93	23/40,35	<0,005
	D	68/81,93	44/77,19	>0,05
Glu/Asp 7 екзону гену NOS3	Glu/Glu	37/44,58	14/24,56	<0,05
	Glu/Asp	36/43,37	43/75,44	<0,01
	Asp/Asp	10/12,05	0/0	<0,05
	Glu	73/87,95	57/100	>0,05
	Asp	46/55,42	43/75,44	>0,05
A1166C гену ATR1	AA	47/56,63	31/54,38	>0,05
	AC	30/36,14	20/35,09	>0,05
	CC	6/7,23	6/10,53	>0,05
	A	77/92,77	51/89,47	>0,05
	C	36/43,37	26/45,61	>0,05
Pro12Ala гену PPAR γ	ProPro	48/57,83	35/61,40	>0,05
	ProAla	33/39,76	21/36,84	>0,05
	AlaAla	2/2,41	1/1,75	>0,05
	Pro	81/97,59	56/98,24	>0,05
	Ala	35/42,17	22/38,60	>0,05

У 17 (20,5%) пацієнтів із підвищеним АТ відмічалось поєднання гетерозиготного (I/D) генотипу ACE, гомози-

готних генотипів Glu/Glu і A/A відповідно генів NOS3 і ATR1 та Pro12 генотипу гену PPAR γ . Вказаний тип асоціації зустрічався лише у 2 (3,5%) дітей контрольної групи ($P < 0,05$).

Кореляційний аналіз вказав на наявність достовірного ($P < 0,01$) кореляційного зв'язку між середньодобовою ЧСС і віком пацієнта ($r=0,30$); між ІМТ і середньодобовими АТс ($r=0,29$) і АТп ($r=0,37$); між середньодобовими АТс та АТп ($r=0,65$); між середньодобовими АТс та АТд ($r=0,41$); між середньодобовими АТд та АТп ($r=-0,43$).

Відповідно даних, наведених в табл. 3, пацієнти із Asp/Asp-генотипом порівняно із пацієнтами із Glu-генотипом були достовірно старшими за віком – ($15,50 \pm 1,84$) років проти ($14,27 \pm 2,03$) років, $P < 0,05$; і вирізнялись в середньому ($P < 0,05$) більшим значенням середньодобового АТд – ($75,87 \pm 7,11$) мм рт.ст. проти ($71,60 \pm 6,92$) мм рт.ст.

Таблиця 3

Середні значення ($X \pm SD$) параметрів ДПАТ, віку та ІМТ у підлітків із підвищеним артеріальним тиском залежно від поліморфізму Glu298Asp гену NOS3

Параметри	Поліморфізм Glu298Asp гену NOS3		P
	AspAsp-генотип (n=10)	Glu-генотип (n=73)	
Вік, роки	15,50 \pm 1,84	14,27 \pm 2,03	<0,05
ІМТ, м/кг ²	24,62 \pm 3,71	23,85 \pm 4,04	>0,05
Середньодобовий АТс, мм рт.ст.	129,93 \pm 9,17	128,67 \pm 8,24	>0,05
Середньодобовий АТд, мм рт.ст.	75,87 \pm 7,11	71,60 \pm 6,92	<0,05
Середньодобовий АПс, мм рт.ст.	54,06 \pm 5,87	57,08 \pm 8,67	>0,05
Середньодобова ЧСС, 1/хв	87,47 \pm 9,88	87,28 \pm 9,22	>0,05

Відповідно до результатів двофакторного дисперсійного аналізу (таблиця 4), дівчатка з генотипом Pro12Ala гену PPAR γ відрізнялись найнижчим показником ІМТ – ($22,29 \pm 1,31$) кг/м². У дівчаток носіїв алелі Pro середньодобовий АТд в середньому майже на 2,0 мм рт.ст. був вищий, ніж у хлопчиків. У хлопчиків із генотипом Pro/Ala відмічені найнижча середньодобова ЧСС – ($85,22 \pm 1,90$) 1/хв.; при цьому середньодобовий АТс був суттєво нижчий, ніж у дівчаток із відповідним генотипом та у хлопчиків із генотипом Pro/Pro – ($126,51 \pm 1,65$) мм рт.ст. проти відповідно ($127,62 \pm 2,69$) мм рт.ст. та ($131,30 \pm 1,19$) мм рт.ст. $P < 0,01$.

Таблиця 4

Середні значення ($X \pm SD$) параметрів ДПАТ та ІМТ у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском залежно від генетичного поліморфізму Pro12Ala гену PPAR γ та статі пацієнта

Параметри	Генетичні поліморфізми Pro12Ala гену PPAR γ					
	Pro/Pro		Pro/Ala		Ala/Ala	
	Дівчатка (n=10)	Хлопчики (n=38)	Дівчатка (n=9)	Хлопчики (n=24)	Дівчатка (n=1)	Хлопчики (n=1)
ІМТ, м/кг ²	24,33±1,25	23,40±0,64	22,29±1,31	24,89±0,80	29,41±3,95	28,03±3,95
Середньодобовий АТс, мм рт.ст.	125,60±2,56	131,30±1,19	127,62±2,69	126,51±1,65*	122,56±8,08	139,73±8,08
Середньодобовий АДс, мм рт.ст.	74,07±2,25	72,37±1,15	74,09±2,37	70,11±1,15*	73,31±7,10	71,89±7,10
Середньодобовий АПс, мм рт.ст.	51,53±2,57	58,93±1,32	53,49±2,71	56,43±1,66	49,24±8,12	67,48±8,12
Середньодобова ЧСС, 1/хв	88,21±2,95	87,66±1,51	88,23±3,10	85,22±1,90*	96,37±9,32	98,40±9,32

Примітка: Зірочкою (*) показано достовірні відмінності по відношенню до пацієнтів відповідної статі із іншим генотипом Pro12Ala ($P < 0,01$)

Відповідно до результатів дисперсійного аналізу параметрів ДПАТ залежно від генетичного поліморфізму A1166C гену ATR1 (таблиця 5) виявлено, що носії алелі С відрізнялись більш високими середньодобовими АТс та АТп – (132,02±2,99) мм рт.ст. та (61,11±3,03) мм рт.ст. проти відповідно (126,69±2,91) мм рт.ст. та (53,81±1,22) мм рт.ст. ($P < 0,001$).

Таблиця 5

Середні значення ($X \pm SD$) параметрів ДПАТ, віку та ІМТ у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском залежно від генетичного поліморфізму A1166C гену ATR1

Параметри	Генетичні поліморфізми A1166C гену ATR1	
	AA (n=47)	AC (n=30)
Вік, роки	14,42±0,70	14,52±0,72
ІМТ, м/кг ²	26,10±1,39	24,58±1,43
Середньодобовий АТс, мм рт.ст.	126,69±2,91	132,02±2,99*
Середньодобовий АДс, мм рт.ст.	72,88±2,49	70,79±2,55
Середньодобовий АПс, мм рт.ст.	53,81±1,22	61,11±3,03*
Середньодобова ЧСС, 1/хв.	89,70±3,24	89,99±3,32

Примітка: Зірочкою (*) показано достовірні відмінності ($P < 0,001$)

При вивченні факторних навантажень встановлено (табл. 6), що фактор 1 має високий кореляційний зв'язок із середньодобовими АТс (0,853) та АТп (0,862), ІМТ (0,550) та чоловічою статтю (0,425); фактор 2 – із середньодобовими АТд (0,944) та АТс (0,433); фактор 3 – із середньодобовою ЧСС (0,781) та віком дитини (-0,806); фактор 4 – із генетичними поліморфізмами генів PPAR γ (-0,701) і ATR1 (0,623) та ІМТ (-0,524); фактор 5 – із генетичними поліморфізмами генів NOS3 (0,727) та ACE (-0,725).

Таблиця 6

Факторні навантаження вивчаємих параметрів у підлітків із підвищеним артеріальним тиском

Параметри	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Стать	0,425	-0,193	-0,093	0,345	-0,313
Вік	0,100	0,142	-0,806	-0,065	0,086
ІМТ	0,550	-0,129	0,230	-0,524	0,291
ACE	-0,219	0,086	0,194	-0,065	-0,725
NOS3	-0,160	0,252	0,034	0,068	0,727
ATR1	0,009	-0,211	0,350	0,623	0,174
PPAR γ	-0,130	-0,209	0,070	-0,701	-0,130
срАТс	0,853	0,433	-0,047	0,050	0,025
срАТд	-0,023	0,944	0,056	0,037	0,064
срАТп	0,862	-0,361	-0,094	0,021	-0,029
срЧСС	-0,019	0,315	0,781	-0,061	-0,027
Дисперсія	2,057	1,542	1,500	1,295	1,297
Доля	0,187	0,140	0,136	0,118	0,118

Доля дисперсії від загальної дисперсії була найвищою у фактора 1 (19,7%) та фактора 2 (15,2%), а для факторів 3, 4 і 5 становила відповідно 13,1%, 11,7% та 10,2%. Вказані п'ять факторів загалом пояснюють майже 70% значимих показників у підлітків із підвищеним АТ (табл. 7). Взаємовідношення між факторами представлено на рис. 1.

Таблиця 7

Вклад вивчених факторів у загальну дисперсію

Фактор	Дисперсія	% від загальної дисперсії	Кумулятивна дисперсія	Відносний кумулятивний вклад, %
1	2,163416	19,66742	2,163416	19,66742
2	1,674494	15,22267	3,837910	34,89010
3	1,443976	13,12705	5,281886	48,01715
4	1,285682	11,68802	6,567569	59,70517
5	1,123919	10,21745	7,691488	69,92262

Обговорення результатів.

Отже, підлітків із підвищеним АТ відрізняє від контрольної групи те, що майже у 2/3 з них виявляється генотип I/D інтрону 16 гену ACE, а більше, ніж у 12% генотип Asp/Asp 7 екзону гену NOS3. У пацієнтів із AspAsp-генотипом відмічено достовірно вищий рівень середньодобового АТд.

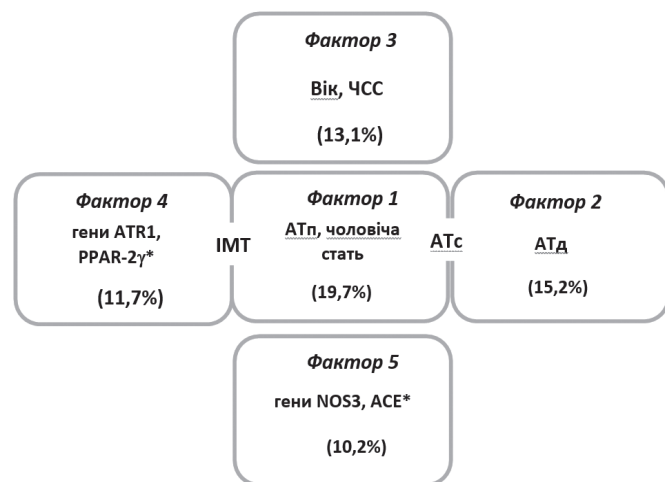


Рис. 1. Схематичне зображення факторів, що обумовлюють підвищення артеріального тиску у підлітків.

Примітка: Зірочкою (*) позначено протективний вплив.

Поєднання поліморфізму I/D гену ACE, гомозиготних генотипів Glu/Glu та A/A генів відповідно NOS3 і ATR1 та Pro12 гену PPARγ зустрічається у 6 разів частіше серед пацієнтів із підвищеним АТ, порівняно із дітьми групи контролю.

У дівчаток носіїв алелі Pro гену PPARγ середньодобовий АТд в середньому майже на 2,0 мм рт.ст. вищий, ніж у хлопчиків. Генотип Pro/Ala гену PPARγ у хлопчиків носить протективний характер: у них нижчі середньодобові ЧСС і АТс. Носії поліморфного алелю С гену ATR1 відрізняються більш високими середньодобовими АТс і АТп. Результати нашого дослідження відповідають результатам інших авторів щодо патологічної ролі поліморфізму A1166C гену ATR1 [24,25] та протективної ролі поліморфізму Pro12Ala гену PPARγ [12,26].

Факторний аналіз дозволив виділити 5 основних факторів, що визначають підвищення артеріального тиску у підлітків. Фактор 1 відображає підвищення АТс за рахунок АТп, що пояснюється посиленням серцевого викиду внаслідок збільшення ІМТ переважно у хлопчиків. Це може бути обумовлено як надлишковою масою тіла внаслідок ожиріння, так і застосуванням нераціональних фізичних вправ. Фактор 2 асоціюється із зростанням АТд та АТс, що може бути результатом підвищення загального периферичного опору внаслідок тривалого перебігу захворювання, розвитку його ускладнень, зокрема, ремоделювання судин. Фактор 3 пов'язаний із діяльністю переважно симпатичної нервової системи і зворотно корелює із віком дитини і тому може характеризувати підвищення АТ на фоні стресу у дітей більш раннього віку на початкових стадіях захворювання. Фактор 4 пов'язаний із поліморфізмом генів, які кодують рецептори гуморальних систем: ренін-ангіотензин-альдостеронової (рецептор 1 типу ангіотензину II) та жирової тканини

(γ-рецептори, що активують проліферацію пероксисом) та зворотно із масою тіла. Судячи із даних асоціацій можна вважати, що генетичний поліморфізм A1166C гену ATR1 впливає на перебіг захворювання, тоді як поліморфізм Pro12Ala гену PPARγ носить захисний характер і поєднується із меншою масою тіла у пацієнтів. Фактор 5 пов'язує поліморфізми генів, які кодують значимі ферменти, що забезпечують стан ендотеліальних функцій.

Таким чином, поліморфізм A1166C гену ATR1 та Glu298Asp NOS3 є незалежними факторами формування підвищеного артеріального тиску у підлітків, асоціюються відповідно із підвищенням пульсового (а отже і систолічного) та діастолічного артеріального тиску. Поліморфізм Pro12Ala гену PPARγ носить захисний характер, особливо у хлопчиків, і поєднується із меншою масою тіла, нижчими значеннями систолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Потребує подальшого вивчення неочікувана протективна роль поліморфізму I/D гену ACE (зокрема, генотипу I/D).

Література

- Steinberger J., Daniels S.R., Hagberg N., Isasi C.R., Kelly A.S., Lloyd-Jones D. et al. Cardiovascular Health Promotion in Children: Challenges and Opportunities for 2020 and Beyond: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; [Epub ahead of print]
- Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Павлишин Г.А., Иванько А.Г., Нечитайло Ю.Н., Очеретько В.В. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2013;Т3(1):33-39.
- Mostafa M.A., El-Nabiel L.M., Fahmy N.A., Aref H., Shreef E., Abd El-Tawab F. et al. ACE Gene in Egyptian Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; S1052-3057(15)00284-0. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.015.
- Kohli S., Kumar R., Gupta M., Tyagi S., Pasha M.A. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension. *Heart Asia* 2016;9(8):83-9.
- Bonfim-Silva R., Guimar es L., Souza Santos J., Pereira J.F., Leal Barbosa A.A., Souza Rios D.L. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. *J Genet* 2016; 95(1):63-9.
- Das M., Pal S., Ghosh A. Factor analysis of risk variables associated with metabolic syndrome in adult Asian Indians. *J Cardiovasc. Dis. Res.* 2010; 1(2):86-91.
- Seidlerov J., Filipovsk J., Mayer O.Jr., Ku erov A., Pe ta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide* 2015;30(4):47-51.
- Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm* 2014;96:387-406.

9. Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova M.M., Aissa A.A., Gigani O.O., Frolov V.A. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2016; [Epub ahead of print]
10. Cwynar M., Gąsowski J., Głuszewska A., Królczyk J., Barto H., Słowik A. et al. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016; 23;17(2):1470320316655669.
11. Gu S.J., Guo Z.R., Wu M., Ding Y., Luo W.S. Association of peroxisome proliferator-activated receptor polymorphisms and haplotypes with essential hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013;17(5):418-23.
12. Peng Y., Luo X., Chen X.P., Li L.X., Wan L.Y., He S. et al. Association of PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism and cognitive dysfunction in hypertension patients. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010;41(6):1034-8.
13. Ali A., Alghasham A., Ismail H., Dowaidar M., Settin A. ACE I/D and eNOS E298D gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(4):348-53.
14. Wang Q.Q., Yu L., Huang G.R., Zhang L., Liu Y.Q., Wang T.W. et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and nitric oxide synthase 3 genes as risk factors of high-altitude pulmonary edema: a case-control study and meta-analysis. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229(4):255-66.
15. Wrzosek M., Sokal M., Sawicka A., Włodarczyk M., Glowala M., Wrzosek M. et al. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66(5):681-9.
16. Lozinsky S. The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension. *Folia Cardiologica* 2016;11(3):180-185.
17. Kimura L., Angeli C.B., Auricchio M.T., Fernandes G.R., Pereira A.C., Vicente J.P. et al. Multilocus family-based association analysis of seven candidate polymorphisms with essential hypertension in an african-derived semi-isolated brazilian. *Int J Hypertens.* 2012;2012:859219.
18. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Глебова Л.П., Місюра Л.І., Терлецький Р.В., Суходольська Е.С. та ін. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків: методичні рекомендації. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 2014; 6(1):109-127.
19. Evans A.E., Poirier O., Kee F., Lecerc L., McCrum E., Falconer T. et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med.* 1994;87(4):211-4.
20. Hibi K., Ishigami T., Tamura K., Mizushima S., Nyui N., Fujita T. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998 Sep;32(3):521-6.
21. Buraczyńska M., Grzebalska A., Spasiewicz D., Orłowska G., Ksiązek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and progression of interstitial nephritis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2002;57(2):330-6.
22. Al-Shali K.Z., House A.A., Hanley A.J., Khan H.M., Harris S.B., Zinman B. et al. Genetic variation in PPARγ encoding peroxisome proliferator-activated receptor gamma associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2036-2040.
23. Леонов В.П. Факторный анализ: основные положения и ошибки применения. *Международный журнал медицинской практики* 2005;3:14-16.
24. Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н., Богданова М.А., Ларионова В.И. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; 1; 33-38.
25. Mehri S., Mahjoub S., Finsterer J., Zaroui A., Mechmeche R., Baudin B. et al. The CC genotype of the angiotensin II type I receptor gene independently associates with acute myocardial infarction in a Tunisian population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):595-600.
26. Ramakrishnan L., Sachdev H.S., Sharma M., Abraham R., Prakash S., Gupta D. et al. Relationship of APOA5, PPAR and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood. *Lipids Health Dis.* 2011;8;10:68.

References

1. Steinberger J., Daniels S.R., Hagberg N., Isasi C.R., Kelly A.S., Lloyd-Jones D. et al. Cardiovascular Health Promotion in Children: Challenges and Opportunities for 2020 and Beyond: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; [Epub ahead of print]
2. Maydannik V.G., Khaytovich N.V., Pavlishin G.A., Ivan'ko A.G., Nechitaylo Yu.N., Ocheret'ko V.V. Rasprostranennost' izbytochnoy massy tela i povyshennogo arterial'nogo davleniya sredi shkol'nikov raznykh regionov Ukrainy. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2013;T3(1):33-39.
3. Mostafa M.A., El-Nabiel L.M., Fahmy N.A., Aref H., Shreef E., Abd El-Tawab F. et al. ACE Gene in Egyptian Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; S1052-3057(15)00284-0. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.015.
4. Kohli S., Kumar R., Gupta M., Tyagi S., Pasha M.A. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension. *Heart Asia* 2016;9;8(1):83-9.
5. Bonfim-Silva R., Guimar es L., Souza Santos J., Pereira J.F., Leal Barbosa A.A., Souza Rios D.L. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians. *J Genet* 2016; 95(1):63-9.
6. Das M., Pal S., Ghosh A. Factor analysis of risk variables associated with metabolic syndrome in adult Asian Indians. *J Cardiovasc. Dis. Res.* 2010; 1(2):86-91.

7. Seidlerov J., Filipovsk J., Mayer O.Jr., Ku erov A., Pe ta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide* 2015;30;44:47-51.
8. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm* 2014;96:387-406.
9. Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova M.M., Aissa A.A., Gigani O.O., Frolov V.A. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. *Bull Exp Biol Med*. 2016; [Epub ahead of print]
10. Cwynar M., Gaşowski J., Głuszewska A., Królczyk J., Barto H., Słowik A. et al. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016; 23;17(2):1470320316655669.
11. Gu S.J., Guo Z.R., Wu M., Ding Y., Luo W.S. Association of peroxisome proliferator-activated receptor polymorphisms and haplotypes with essential hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013;17(5):418-23.
12. Peng Y., Luo X., Chen X.P., Li L.X., Wan L.Y., He S. et al.. Association of PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism and cognitive dysfunction in hypertension patients. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010;41(6):1034-8.
13. Ali A., Alghasham A., Ismail H., Dowaidar M., Settin A. ACE I/D and eNOS E298D gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(4):348-53.
14. Wang Q.Q., Yu L., Huang G.R., Zhang L., Liu Y.Q., Wang T.W. et al. Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and nitric oxide synthase 3 genes as risk factors of high-altitude pulmonary edema: a case-control study and meta-analysis. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229(4):255-66.
15. Wrzosek M., Sokal M., Sawicka A., Włodarczyk M., Glowala M., Wrzosek M. et al. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66(5):681-9.
16. Lozinsky S. The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension. *Folia Cardiologica* 2016;11(3):180-185.
17. Kimura L., Angeli C.B., Auricchio M.T., Fernandes G.R., Pereira A.C., Vicente J.P. et al. Multilocus family-based association analysis of seven candidate polymorphisms with essential hypertension in an african-derived semi-isolated brazilian. *Int J Hypertens*. 2012;2012:859219.
18. Maydannik V.G., Khaytovich M.V., Glebova L.P., Misyura L.I., Terlets'kiy R.V., Sukhodol's'ka E.S. et al. Diagnostika ta likuvannya arterial'noi gipertenzii u ditey ta pidlitkiv: metodichni rekomendatsii. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii* 2014; 6(1):109-127.
19. Evans A.E., Poirier O., Kee F., Lecerf L., McCrum E., Falconer T. et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med*. 1994;87(4):211-4.
20. Hibi K., Ishigami T., Tamura K., Mizushima S., Nyui N., Fujita T. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998 Sep;32(3):521-6.
21. Buraczyńska M., Grzebalska A., Spasiewicz D., Orłowska G., Ksiazek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and progression of interstitial nephritis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2002;57(2):330-6.
22. Al-Shali K.Z., House A.A., Hanley A.J., Khan H.M., Harris S.B., Zinman B. et al. Genetic variation in PPARγ encoding peroxisome proliferator-activated receptor gamma associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2036-2040.
23. Leonov V.P. Faktorny analiz: osnovnye polozheniya i oshibki primeneniya. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki* 2005;3:14-16.
24. Karpenko M.A., Shatskaya E.G., Solntsev V.N., Bogdanova M.A., Larionova V.I. Ostrye tserebrovaskulyarnye katastrofy u bol'nykh arterial'noy gipertenzii: molekulyarno-geneticheskie aspekty. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2008; 1; 33-38.
25. Mehri S., Mahjoub S., Finsterer J., Zaroui A., Mechmeche R., Baudin B. et al. The CC genotype of the angiotensin II type I receptor gene independently associates with acute myocardial infarction in a Tunisian population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):595-600.
26. Ramakrishnan L., Sachdev H.S., Sharma M., Abraham R., Prakash S., Gupta D. et al. Relationship of APOA5, PPARγ and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood. *Lipids Health Dis*. 2011;8:10:68.

Відомості про авторів:

Хайтович Микола Валентинович – д.м.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; E-mail: nikolay@ipnet.kiev.ua

Мисюра Лариса Іванівна - к.м.н., зав. відділенням функціональної та ультразвукової діагностики Дитячої клінічної лікарні №6 м. Києва; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10

© М.В. Хайтович, С.В. Гончаров, С.В. Каплінський, Р.В. Терлецький, Л.І. Місюра, М.В. Медведєв, О.М. Місюра, Н.М. Кухта, І.М. Недашковська, В.Є. Досенко, 2017