

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Ярмиш, В.І. Молодан

Харківський національний медичний університет

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА AT1R НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, поліморфізм гена AT1R.

Дослідження останніх років показали, що досить часто артеріальна гіпертензія (АГ) супроводжується цілою низкою метаболічних порушень, таких як розвиток інсулінорезистентності (ІР) та дисліпідемія, що зумовлює надзвичайно високий сумарний ризик подальших кардіоваскулярних ускладнень [1, 2, 3, 4]. Як правило, порушення ліпідного обміну супроводжується збільшенням вмісту у плазмі крові вільних жирних кислот, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і поєднуються з розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), системного запалення, оксидативного стресу [9]. Сукупність зазначених змін призводить до порушення функції судинного ендотелію та розвитку запалення в стінці судин.

Ренін-ангіотензинова система (РАС) має першорядне значення в регуляції більшості фізіологічних і патофізіологічних станів організму людини: тону су судин і рівня АТ, формуванні АГ, механізмів розвитку і прогресування атеросклерозу, цілої низки метаболічних процесів. Ключовим чинником цієї системи виступає ангіотензин (ANG) II, який діє через два різні субтипи рецепторів: тип 1 (AT1) і тип 2 (AT2), що належать до G-протеїн-зв'язувальних рецепторів. Ген рецептора AT1 локалізований на хромосомі 3q21-q25. Одиначна заміна (1166 А/С) нуклеотидів у нетрансльованій 3'-області гена рецептора AT1R відповідає трансверсії А > С у позиції 1166 нуклеотидній послідовності мРНК і пов'язана з підвищенням кров'яного тиску [8]. Також встановлено, що AT1R 1166А/С поліморфізм призводить до збільшення жорсткості аорти, маси лівого шлуночка, реактивності судин і вазоконстрикції коронарних артерій [5, 10, 23].

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що при цукровому діабеті (ЦД) виникає гіперактивність РАС локально в підшлунковій залозі, що зумовлює порушення структури β-клітин і зниження синтезу інсуліну. Встановлено, що висока активність компонентів РАС призводить до посилення ІР периферичних тканин, зниження синтезу інсуліну підшлунковою залозою, що сприяє розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) [6]. Враховуючи значну роль системи РАС у формуванні АГ та метаболічних порушень, та з огляду на провідне місце в цій системі ANG II, ми вирішили дослідити поліморфізм А1166С гена рецептора AT1R у хворих на АГ з ІР і визначити його вплив на ліпідний обмін.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота базується на результатах обстеження 106 пацієнтів з АГ I—II стадії, 1—2 ступеня, що мали прояви ІР та перебували на лікуванні у клініці Інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України.

Серед обстежених було 57 (53,77 %) чоловіків та 49 (46,23 %) жінок, середній вік пацієнтів становив  $(54,0 \pm 9,6)$  року. Маса тіла складала  $(82,7 \pm 6,1)$  кг, індекс маси тіла (ІМТ) становив  $(32,6 \pm 2,9)$  кг/м<sup>2</sup>. Відношення об'єму талія/стегна в цілому по групі складало  $(0,93 \pm 0,01)$  ум. од. 74,2 % пацієнтів мали обтяжену спадковість по АГ і 28 % — по ЦД2Т, 26,8 % хворих курили. Початкові цифри офісного систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становили  $(158,0 \pm 4,4)$  та  $(89,3 \pm 3,9)$  мм рт. ст. відповідно; частота скорочень серця (ЧСС) —  $(70,5 \pm 0,9)$  уд./хв, рівень ТГ в плазмі більше 1,7 ммоль/л, рівень холестерину ЛПВЩ менше 1,03 у чоловіків і 1,29 у жінок, рівень глюкози в плазмі крові натще — 6,1 ммоль/л і більше, індекс НОМА-IR більше 2,5.

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2011 р.

У дослідження не залучали хворих із ЦД 1 та 2 типу, верифікованою симптоматичною АГ, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця, серцевою недостатністю, рівнем офісного АТ > 180/110 мм рт. ст., некомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АЛТ, АСТ вище норми в 3 рази), гострою або хронічною нирковою недостатністю (рівень креатиніну крові > 133 мкмоль/л — для чоловіків і 124 мкмоль/л — для жінок), інфарктом міокарда або гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, вагітністю та лактацією.

Клініко-біохімічне дослідження хворих проводилося згідно з рекомендаціями АТР — III 2001 р., Міжнародної діабетичної асоціації IDF, 2005 р. і Української асоціації кардіологів 2008 р. з діагностики та лікування АГ і включало: збір скарг та анамнезу; клінічний огляд пацієнтів з вимірюванням офісного АТ, зросту й маси тіла з підрахунком ІМТ; а також стандартне лабораторне обстеження; електрокардіографію (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях; ехокардіографію (ЕхоКГ); ультразвукове дослідження нирок; огляд окуліста (очне дно) та невропатолога.

Для оцінки наявності ожиріння використовували систему градації, відповідно до якої показники нормальної маси тіла відповідають ІМТ (18,5 — 24,9) кг/м<sup>2</sup>, надлишкової — (25,0 — 29,9) кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня — (30,0 — 35) кг/м<sup>2</sup>. ІМТ визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

У сироватці вранішньої крові, узятій з ліктьової вени після 12-годинного голодування, визначали рівень загального холестерину (ЗХ), ТГ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ферментативним фотоколориметричним методом наборами фірми «Human» (виробництво Німеччини). Вміст ХС ЛПНЩ вираховували за формулою W.T. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВЩ}).$$

Виокремлення геномної ДНК проводили за методом J. Sambrook [17]. Венозну кров збирали в пробірку з ЕДТА і центрифугували для відділення лейкоцитів. 500 мкл аликвоти лейкоцитів перенесли в пробірку зразка Епендорф і додавали 1,0 мл буферного розчину для лізису еритроцитів (155 мМ NH<sub>4</sub>Cl, 10 мМ KHCO<sub>3</sub>, 1 мМ ЕДТА). Суміш центрифугували при 2500 об./хв протягом 5 хв для осадження ядер. Процедура повторювали 2—3 рази до отримання безбарвного осаду. Після додавання розчину для лізису ядер зразки центрифугували при 2500 об./хв 15 хв. Осад ресуспендували в 1,0 мл 70 % етанолу, а потім у різних об'ємах буфера ТЕ. Оцінку чистоти виділення ДНК проводили на спектрофотометрі «СФ-26» при довжині хвилі 260 нм. Для аналізу використовували термостабільну ДНК-полімеразу BioTaq (Fermentas, Литва) і праймери, які були синтезовані НПФ «Літех» (Росія).

Кожна ПЛР містила 100 нг геномної ДНК, Taq-DNA полімеразний буфер, 10 пмоль кожного праймера, 200 мМ кожного dNTP, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,5 U Taq-ДНК полімерази. Умови проведення ампліфікації для ділянки гена AT1R: + 95 °C протягом 5 хв, 34 цикли денатурації при + 94 °C упродовж 30 с, при + 58 °C протягом 1 хв і при + 72 °C — 35 с. Ампліфіковані продукти були візуалізовані в 3 % агарозному гелі, забарвленому етидія бромідом. 10 мкл ампліфікованого продукту ділянки гена AT1R розщеплювали DdeI рестриктазою протягом 5 год при + 37 °C. У фрагменті гена AT1R, що вивчається, центр рестрикції розташований у мутантному алелі, тому що заміна А на С створює інший центр упізнання ферменту DdeI. Аallel А гена AT1R має центр рестрикції, утворюючи два фрагменти 600 і 256 pb, а мутантний С-allel має 2 центри рестрикції, утворюючи три фрагменти 600, 146 і 110 pb. На електрофореграмі гомозиготи по А-алелю мали 2 смуги 600 і 256 pb; гомозиготи по С-алелю мали 3 смуги 600, 146 і 110 pb; і гетерозиготи АС мали 4 смуги 600, 256, 146 і 110 pb [18]. Як маркер довжини фрагментів використовували GeneRuler™ 100bp DNA Ladder (Fermentas, Литва). Візуалізацію фрагментів проводили за допомогою ультрафіолетового випромінювача ЕСХ-15.М (Франція), відеосистеми GEL IMAGER 2, (НПФ Біоклон, Росія) і програмно забезпечення GEL EXPLORER.

Статистично обробку результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Розподіл генотипів і частоту алелей оцінювали за  $\chi^2$ -тестом. Для оцінки вірогідності різниці при парних змінах показників застосовували t-критерій Стьюдента. Різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів, що досліджувалися, подано в табл. 1. Пацієнти основної та контрольної груп вірогідно не відрізнялися за віком, статтю і ІМТ між собою. Водночас в основній групі спостерігалось підвищення САТ до (153,3 ± 4,4) мм рт. ст. та ДАД до (89,3 ± 3,9) мм рт. ст., у групі контролю ці показники були в межах норми і складали відповідно (125,4 ± 5,6) мм рт. ст. та (78,4 ± 2,8) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників ліпідного спектра показав тенденцію до зниження рівня ХС ЛПВЩ в групі пацієнтів з (АГ + ІР) ((1,05 ± 0,05) ммоль/л) порівняно з контрольною групою ((1,1 ± 0,09) ммоль/л). Рівні ЗХС та ТГ вірогідно не відрізнялися між групами, що порівнювалися.

Розподіл генотипів AT1R у досліджуваній групі відбувся таким чином: генотип АА виявлено у 55 пацієнтів (51,9 %), генотип АС — у 47 осіб (44,3 %) і генотип СС — у 4 пацієнтів (3,8 %) (табл. 2). У контрольній групі генотипи розподілилися так: генотип АА — 11 чоловік (55 %), АС — 7 чоловік (35 %), СС — 2 особи (10 %). Частоти генотипів АА, АС і СС відповідно до шкали Харді—

Таблиця 1. Показники антропометричних і біохімічних вимірювань у хворих на АГ з ІР та контрольної групи

Група	Показник						
	Середній вік, роки	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	Глюкоза натще, ммоль/л	Інсулін натще, мкМО/мл	НОМА
Контроль	48,2 ± 5,4	23,4 ± 0,36	125,4 ± 5,60	78,4 ± 2,8	4,9 ± 0,36	11,6 ± 1,7	2,5 ± 0,35
Пацієнти з АГ та ІР	54,0 ± 9,6 p* > 0,05	29,6 ± 2,9 p* > 0,05	153,0 ± 4,4 p* < 0,001	89,3 ± 3,9 p* < 0,001	5,95 ± 0,14 p* < 0,05	15,8 ± 4,5 p* > 0,05	4,1 ± 0,51 p* < 0,05

Примітка. p\* — порівняно з контрольною групою.

Вейнберга в контрольній групі становили відповідно 0,526; 0,399 і 0,076, а в групі пацієнтів з АГ та ІР — 0,548, 0,345 і 0,068.

Частота алелей у досліджуваній групі така: А-алель — 0,740 та С-алель — 0,260; у контрольній групі: А-алель — 0,725; С-алель — 0,275. Значущих відмінностей між групами немає (p = 0,720); наявність А-алеля (АА+АС) достовірно не відрізнялася між групами, що узгоджується з даними інших авторів [12]. Розподіл генотипів у обстежених хворих корелює з розподілом, властивим європейському населенню [14]. Через нечисленність досліджуваних хворих із генотипом СС було вирішено об'єднати їх із носіями генотипу АС і створити групу генотипу (АС+СС).

Вивчення впливу поліморфізму А1166С гена АТ1R на рівень АТ показало, що в групі хворих на АГ з ІР, які мали генотип АА, рівень ДАТ становив (88,4 ± 3,1) мм рт. ст., а при генотипах ((АС + СС), p > 0,05) — (92,2 ± 2,0) мм рт. ст. Рівні САТ у носіїв С-алеля мали тенденцію до підвищення ((156,4 ± 2,1) мм рт. ст.) порівняно з величинами САТ у носіїв генотипу АА ((150,2 ± 3,4) мм рт. ст.). У дослідженні, проведеному L.H. Henskens та співавт., було встановлено достовірне підвищення САТ у носіїв генотипу СС (p = 0,025) [15].

Дослідження показників ліпідного обміну у гомозиготних носіїв А-алеля гена АТ1R виявило, що, хоча достовірних відмінностей між групами немає, рівень ТГ в групі носіїв генотипу АА майже на 7 % відрізнявся від рівня ТГ у носіїв С-алеля (АА — (1,50 ± 0,04) ммоль/л; (АС+СС) — (1,60 ± 0,07) ммоль/л), а рівень ХС ЛПВЩ був вище на 17 % у гомозигот по А-алеля ((1,2 ± 0,4) ммоль/л) порівняно з носіями генотипу (АС+СС) — (1,0 ± 0,4) ммоль/л (табл. 3). Таким чином, простежується тенденція до змін показників ліпідного обміну в носіїв С-алеля гена АТ1R на тлі розвитку ІР порівняно з носіями генотипу АА.

Кореляційний аналіз усіх досліджуваних показників залежно від виявлених алелей показав, що позитивна кореляція спостерігається між величинами САД та ІМТ у пацієнтів — носіїв С-алеля гена АТ1R (r = 0,24, p < 0,05), що підтверджується результатами інших авторів [13]. Дослідження популяції латиноамериканців (100 сімей загальною

Таблиця 2. Розподіл генотипів гена АТ1R у групах, що досліджуються

Група	Генотип АТ1R		
	АА	АС	СС
Контроль (n = 20)	11 (55,0 %)	7 (35 %)	2 (10 %)
Група хворих на АГ з ІР (n = 106)	55 (51,9 %)	47 (44,3 %)	4 (3,8 %)

Таблиця 3. Порівняння показників обміну ліпідів у групі пацієнтів з АГ та ІР залежно від генотипу АТ1R

Показник	Генотип АТ1R	
	АА	АС + СС
Вага, кг	78,4 ± 6,0	86,8 ± 5,1; p* > 0,05
Зріст, м	1,64 ± 0,05	1,6 ± 0,04; p* > 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,14 ± 3,4	33,9 ± 2,6; p* > 0,05
САТ, мм рт. ст.	150,2 ± 3,4	156,4 ± 2,1; 0,05 < p* < 0,01
ДАТ, мм рт. ст.	88,4 ± 3,1	92,2 ± 2,0; p* > 0,05
ЗХС, ммоль/л	5,2 ± 0,45	5,6 ± 0,5; p* > 0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 ± 0,07	1,50 ± 0,04; p* > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20 ± 0,4	1,0 ± 0,4; p* > 0,05

Примітка. p\* — носії генотипу АА порівняно з носіями генотипу (АС + СС).

чисельністю 656 чоловік) показало, що низка генів РАС можуть бути генетичними маркерами ІР [21]. Отримані дані підтверджують вплив расового або етнічного походження на зв'язок АГ з ІР. Зокрема, дослідники зі Сполучених Штатів Америки обстежували осіб латиноамериканського (505 чоловік), європейського (564 чоловіка) походження та афроамериканців (413 чоловіків) у рамках Insulin

Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [16]. Частота АГ в досліджуваних групах складала відповідно 32,3; 32,5 і 49,4 %. З розвитком АГ були тісно пов'язані чоловіча стать, вік, ІМТ незалежно від раси, а також африканське походження. Таким чином, у хворих на ЦД2Т саме ІР, а не рівень інсуліну, пов'язаний з АГ, і на ступінь цього взаємозв'язку істотно впливають расові відмінності [16]. Наші результати свідчать про те, що поширеність поліморфізму А1166С гена АТ1R не відрізнялась між пацієнтами, що мали АГ в поєднанні з ІР, та контрольною групою. Такі зміни можна вважати властивими європейській популяції, що підтверджено цілою низкою праць [12].

Під час порівняння контрольної групи і групи пацієнтів з АГ та ІР було встановлено, що при різних поліморфізмах гена АТ1R відбувалися зміни як АТ, так і показників ліпідного обміну; крім цього, змінювались і антропометричні показники. Ці результати багато в чому збігаються з висновками інших авторів [3].

Сьогодні відомо, що патологічна активність РАС відіграє значну роль у формуванні АГ та розвитку метаболічних порушень [24]. Цей патологічний механізм зумовлює як підвищення АТ, так і формування змін в органах-мішенях. Підвищений рівень АНГІІ призводить до зростання активації АТ1R [19].

Змінюючи активність АТ1R, можна впливати не тільки на рівень АТ, а й на метаболічні чинники, зокрема на рівень ліпідів. Приєднавшись до АТ1R, АНГІІ активує сигнальні каскади, які, своєю чергою, зумовлюють різні фізіологічні ефекти АНГІІ [20]. Відомо, що гіперхолестеринемія та діабет значно підвищують ризик мікро- й макроваскулярних ускладнень. Встановлено, що взаємодія між ХС ЛПНЩ та АНГІІ потенційно важлива в розвитку серцево-судинних патологій. Існують дані про підвищення експресії гена рецептора АНГІІ під дією ХС ЛПНЩ. ХС ЛПНЩ розгляда-

ють як предиктор чутливості судин до АНГІІ: гіперхолестеринемія посилює вазоконстрикцію, що була стимульована АНГІІ. Атерогенність АНГІІ також зумовлена здатністю інгібувати вихід ХС із клітин (моноцитів), що призводить до його накопичення [11].

Ціла низка досліджень продемонстрували, що рецептори АТ1R можуть розташовуватись і в адипозній тканині [12]. Експериментальні дослідження довели, що РАС адипоцитів регулюється гормональними і нутрієнтними чинниками та корелює зі ступенем ожиріння. Також було виявлено, що АНГІІ модулює потік крові, зростання й метаболізм жирової тканини [7]. Зниження контролю РАС адипоцитів призводить до ушкоджувальних системних і локальних ефектів у пацієнтів з ожирінням та сприяє розвитку ІР і гіпертензії. Цим фактом можна пояснити вищі показники ІМТ у пацієнтів з генотипом (АС + СС) порівняно з носіями А-алеля та кореляційний зв'язок АТ і ІМТ у носіїв С-алеля гена АТ1R (табл. 3).

В інших дослідженнях показано, що одиничний нуклеотидний поліморфізм А1166С пов'язаний з більш тяжчим перебігом АГ і, зокрема, у хворих, резистентних до антигіпертензивних препаратів. Наявність С-алеля гена АТ1R пов'язана з більш тяжкою формою АГ [7].

Наведені результати досліджень свідчать про вагомий роль мутацій генів рецепторів АТ1R у регуляції АТ й метаболічних порушень. У нашому дослідженні було показано, що у хворих на АГ з ІР найбільш несприятливі порушення рівня АТ та ліпідного обміну пов'язані з генотипом СС гена АТ1R. Результати власного дослідження та літературні дані дають підстави для висновку, що виявлення мутацій генів, які беруть участь у регуляції АТ та впливають на метаболізм ліпідів, сприятиме глибшому розумінню патогенезу захворювань і розробці індивідуалізованих лікувальних стратегій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Ярмиш Н.В., Молодан В.І., Шапошнікова Ю.М. Вплив поліморфізму гена PPARC на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією // Укр. терапевтичний журн. — 2010. — № 2. — С. 12—17.
2. Зиммет И., Керр-Байлес Л., Уалдер К., Джовет Г. Диабет и кардиоваскулярная медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды // Ліки України. — 2009. — №1 (127) січень—лютий. — С. 49—55.
3. Кобалава Ж.Д., Носиков В.В., Толкачева В.В. и др. Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертонией и избыточной массой тела / Издательство «Медиа Сфера». — 2005.
4. Митченко Е.И. Новый взгляд на патологию, производящую на общей почве: диабет и сердечно-сосудис-

тые заболевания (по материалам руководства по диагностике и лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (ESC) совместно с Европейской Ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 2 (58) III—IV. — С. 45—50.

5. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний // Трудный пациент. — 2008. — № 2—3.

6. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105—1187.

7. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension // Exp. Physiol. — 2005. — Vol. 90. — P. 277—282.

8. Bianchi G., Ferrari P., Staessen J.A. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders // Hypertension. — 2005. — N 45. — P. 331—340.

9. *Burke A.P., Kolodgie F.D., Zieske A.* et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics. A postmortem study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1266—1273.
10. *Castellano M., Glorioso N., Cusi D.* et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (10). — P. 1853—1860.
11. *Ferrario C.M., Smith R., Levy P., Strawn W.* The hypertension lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis // *Am. J. Med. Sci.* — 2002. — Vol. 1, N 323. — P. 17—24.
12. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R.* et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 2735—2752.
13. *Guo X., Cheng S., Taylor K.D.* Hypertension genes are genetic markers for insulin sensitivity and resistance // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45, Pt. 2. — P. 799—803.
14. *Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E.* et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of Hippocrates study // *J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 21. — P. 81—86.
15. *Jiang Z., Zhao W., Yu F.* et al. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension // *Chin. Med. J.* — 2001. — Vol. 114. — P. 1249—1251.
16. *Mehra P.K., Griendling K.K.* Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — P. C82—C97.
17. *Messias A., Soares B.M., Clauber L.* et al. The A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor in acute myocardial infarction // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2004. — Vol. 83. — P. 404—408.
18. *Milionis H.J., Kostapanos M.S., Vekris K.* et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome // *Journal of the Renin-Angiotensin—Aldosterone System.* — 2007. — Vol. 8, N 4. — P. 181—189.
19. *Nickenig G., Strehlow K., Wassmann S.* et al. Differential effects of estrogen and progesterone on AT1 receptor gene expression in vascular smooth muscle cells // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1828—1833.
20. *Pullareddy B.R., Venkata B.M., Babu S.* et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in myocardial infarction patients // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* — 2009. — Vol. 10. — P. 174—178.
21. *Saad M.F., Rewers M., Selby J.* et al. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, N 6. — P. 1324—1331.
22. *Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.* Molecular cloning. — 2nd ed. — Cold Spring, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. — 237 p.
23. *Takami S., Imai Y., Katsuya T.* et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. The Ohasama study // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13(2). — P. 121—127.
24. *Thomas G.N., Tomlinson B., Chan J.C.N.* et al. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms, Blood Pressure, Dyslipidemia, and Diabetes in Hong Kong Chinese. A significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, N 2. — P. 356—361.

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, Н.В. Ярмыш, В.И. Молодан

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА AT1R НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

В статье освещаются вопросы значимости ренин-ангиотензиновой системы в формировании артериальной гипертензии, прогрессировании атеросклероза, развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Представлено исследование влияния полиморфизма A1166C гена рецептора AT1R на липидный обмен у больных с артериальной гипертензией с инсулинорезистентностью. Детально описывается роль взаимодействия между дислипидемией и ANG II в развитии сердечно-сосудистой патологии. Присутствие C-аллеля гена AT1R связано с наиболее неблагоприятными нарушениями уровня артериального давления и липидного обмена.

O.Ya. Babak, G.D. Fadeenko, N.V. Yarmish, V.I. Molodan

### THE EFFECTS OF RECEPTOR AT1R GENE POLYMORPHISM ON LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN COMBINATION WITH INSULIN RESISTANCE

The article elucidates the issues of significance of renin-angiotensin system in the formation of the arterial hypertension, progression of atherosclerosis, development of insulin resistance and diabetes mellitus type II. The analysis of effect of receptor AT1R gene polymorphism A1166C on lipid metabolism in patients with arterial hypertension in combination with insulin resistance is represented. The role of the interaction between dyslipidemia and ANG II in the development of cardiovascular pathology has been described in details. The presence of C allele of AT1R gene is associated with the most severe violations of blood pressure and lipid metabolism.