

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД

© 2011 О.Н. Обыденникова¹, Н.Н. Крюков¹, Г.И. Киселева¹, С.А. Шавкунов²

¹ Самарский государственный медицинский университет
² 4 ММУ МСЧ №2 г. Самара

Поступила в редакцию 03.10.2011

В статье приведена оценка влияния генетических факторов на тяжесть течения артериальной гипертензии (АГ) у работников локомотивных бригад. Ведущие экзогенные факторы АГ тесно связаны с психоэмоциональным стрессом, а у машинистов и помощников, имеющих высоко стрессовую профессию, АГ является профессионально обусловленным заболеванием. Группу обследуемых составили 160 работников локомотивных бригад центра АГ Дорожной клинической больницы на ст. Самара. Материалом для исследования служили сыворотка крови больных и геномная ДНК. В результате выполненного исследования установлено, что степень тяжести АГ зависит от наличия мутантного аллеля Т гена ангиотензиногена в 235 положении. Выявленный генетический маркер может служить критерием диагностики АГ и позволит целенаправленно отбирать лиц, нуждающихся в первичной профилактике.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, генетические факторы, локомотивные бригады*

Артериальная гипертензия (АГ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание в мире, являющееся одним из ведущих факторов риска развития кардио- и цереброваскулярной патологии. Заболевание поражает людей в самом активном возрасте [1-3]. Развитию АГ способствует множество предрасполагающих факторов риска, одним из которых является отягощенная наследственность. В настоящее время АГ рассматривается как полигенное заболевание, при котором роль генетических детерминант принадлежит мутациям целого ряда генов [4, 5]. Важную роль в регуляции артериального давления (АД) играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активность компонентов системы РААС в значительной степени определяется аллельными вариантами генов, кодирующих соответствующие белки. Часто генетические и средовые факторы взаимодействуют таким образом, что генетическая предрасположенность к повышенному АД является лишь в определенных условиях среды. Полигения, генетическая гетерогенность, наличие межгенных взаимодействий и взаимодействий генотипа со средой значительно осложняют понимание формирования АГ. Генетические полиморфизмы представляют собой пожизненные факторы риска,

они не могут быть модифицируемы и поэтому представляют уникальную возможность долговременной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в соответствии с индивидуальными генетическими особенностями пациентов [6].

Современные исследования позволяют с позиций доказательной медицины утверждать, что психоэмоциональный стресс является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [7-9]. Работники локомотивных бригад являются группой повышенного риска развития АГ, это обусловлено высоко стрессовой профессией, которая сочетает ряд вредных экзогенных факторов [10]. Так, у работников железнодорожного транспорта Куйбышевской железной дороги болезни, связанные с повышением кровяного давления в структуре болезней системы кровообращения, занимают 85,2% случаев, а у работников локомотивных бригад – 96,5% случаев [11]. Безопасность движения в основном обуславливается человеческим фактором, следовательно, здоровье работников локомотивных бригад – один из важнейших показателей, определяющих безопасность железнодорожного движения. Так как профессия работника локомотивной бригады – это одна из ведущих профессий железнодорожного транспорта, определяющая качество и безопасность движения поездов, то именно эта профессия была выбрана объектом нашего исследования.

Учитывая постоянный рост заболеваемости АГ, назрела необходимость своевременной диагностики этого заболевания и разработки мер по прогнозированию его возникновения. Это особенно актуально для группы лиц, связанных с движением поездов, так как АГ создает, благодаря

Обыденникова Ольга Николаевна, аспирантка. E-mail: obydennikovaolga@gmail.com

Крюков Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Первый проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней

Киселева Галина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней. E-mail: kafedravn@yandex.ru

Шавкунов Сергей Александрович, заведующий лабораторией

высокому риску пароксизмальных состояний, реальную угрозу безопасности движения на железнодорожном транспорте. Несмотря на многочисленные исследования, остается немало вопросов в области этиологии и патогенеза АГ. Профессор Гогин Е.Е. назвал АГ многоликкой и полипатогенетической [12]. Многие авторы указывают на необходимость усовершенствования, а также поиска новых методов диагностики и лечения АГ у работников локомотивных бригад [13-15]. Таким образом, при всей значимости данного заболевания эффективность мероприятий по его профилактике и лечению остается всё же недостаточной. Наследственная отягощенность, хотя и относится к немодифицируемым факторам риска возникновения АГ, но мероприятия, направленные на своевременную диагностику и проведение ранней профилактики модифицируемых факторов риска у предрасположенных к АГ работников локомотивных бригад, могут уменьшить риск развития АГ и ее осложнений. В нашем исследовании предпринята попытка ранней диагностики АГ и установления влияния генетических факторов на течение АГ у работников локомотивных бригад.

Цель исследования: оценить влияние генетических факторов на степень тяжести артериальной гипертонии у работников локомотивных бригад.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на кафедре внутренних болезней Самарского государственного медицинского университета. Пациенты набирались в центре артериальной гипертонии стационара и в поликлинике на базе Дорожной клинической больницы на станции Самара. Материалом для исследования служили сыворотка крови больных и геномная ДНК. Определение генетических маркеров проводилось в МСЧ №2 г. Самары.

Обследованы 160 пациентов. Среди них: 120 работников локомотивных бригад с АГ I-II стадии и 40 работников локомотивных бригад без АГ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность течения АГ в среднем $5,2 \pm 3,95$ лет (от 1 до 20 лет). В исследовании не вошли больные ишемической болезнью сердца, симптоматической артериальной гипертонией. За АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (ВОЗ/МОАГ, 2004). Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, компьютерная томография надпочечников, ультразвуковое исследование общей сонной артерии и почечных артерий, исследовалось глазное дно. Учитывались результаты биохимического анализа крови (глюкоза, липиды, мочевины, креатинин), альдостерона и кортизола, микроальбуминурия.

Изучению подвергались образцы крови пациентов. Определение аллельных вариантов гена ангиотензиногена (AGT в 235 и 174 положениях) и рецептора первого типа ангиотензина II (AT2R1 в 1166 положении) проводилось с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции с последующей детекцией методом электрофореза в агарозном геле. Использовались тест системы для диагностики SNP производства НПФ «Литех». Геномная ДНК выделялась с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ». В результате давалось заключение: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота. Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel и статистического пакета Statistica 6,0. Для выявления тесноты связи между показателями с нормальным распределением рассчитывался коэффициент Пирсона. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Таблица 1. Распределение вариантов полиморфизма генов у работников локомотивных бригад с АГ I стадии 1 степени

ГБ I ст. 1 ст.						
	AGT в 235 положениях		AGT в 174 положениях		AT2 R1 в 1166 положениях	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
норм-	2	8,0	17	68,0	16	64,0
гетеро	17	68,0	6	24,0	7	28,0
гомо	6	24,0	2	8,0	2	8,0
Итого	25	100,0	25	100,0	25	100,0

Результаты исследования и их обсуждение. Было выделено 4 группы работников локомотивных бригад, больных АГ: с АГ I стадии (ст.) 1 степени (ст.), с АГ I ст. 2 ст., с АГ II ст. 1 ст., с АГ II ст. 2 ст. и группа контроля, в которую входили работники локомотивных бригад без АГ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Далее приведены таблицы, в которых указано распределение полиморфизмов генов у работников локомотивных бригад в зависимости от стадии и степени АГ.

Таблица 2. Распределение вариантов полиморфизма генов у работников локомотивных бригад с АГ I стадии 2 степени

ГБ I ст. 2 ст.						
	AGT в 235 положениях		AGT в 174 положениях		AT2 R1 в 1166 положениях	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
норм-	0	0,0	11	52,4	14	66,7
гетеро	15	71,4	8	38,1	5	23,8
гомо	6	28,6	2	9,5	2	9,5
Итого	21	100,0	21	100,0	21	100,0

Таблица 3. Распределение вариантов полиморфизма генов у работников локомотивных бригад с АГ II стадии 1 степени

ГБ II ст. 1 ст.						
	AGT в 235 положениях		AGT в 174 положениях		AT2 R1 в 1166 положениях	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
норм-	11	32,4	23	67,6	18	52,9
гетеро	18	52,9	11	32,4	11	32,4
гомо	5	14,7	0	0,0	5	14,7
Итого	34	100,0	34	100,0	34	100,0

Таблица 4. Распределение вариантов полиморфизма генов у работников локомотивных бригад с АГ II стадии 2 степени

ГБ II ст. 2 ст.						
	AGT в 235 положениях		AGT в 174 положениях		AT2 R1 в 1166 положениях	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
норм-	5	12,5	21	52,5	18	45,0
гетеро	23	57,5	15	37,5	17	42,5
гомо	12	30,0	4	10,0	5	12,5
Итого	40	100,0	40	100,0	40	100,0

В нашем исследовании у работников локомотивных бригад с АГ I ст. 1 ст. измененный ген ангиотензиногена встретился у 23 (92%) обследованных в 235 положениях, у 8 (32%) обследованных в 174 положениях, ген рецептора первого типа ангиотензина у 9 (36%) пациентов; с АГ II ст. 2 ст. измененный ген ангиотензиногена встретился у 21 (100%) пациента в 235 положениях, у 10 (47,6%) обследованных в 174 положениях, ген рецептора первого типа ангиотензина был изменен у 7 (33,3%) обследованных; с АГ II стад. 1 ст. измененный ген ангиотензиногена встретился у 23 (67,6%) обследованных в 235 положениях, у 11 (32,4%) обследованных в 174 положениях, ген рецептора первого типа ангиотензина у 16 (47,1%) пациентов; с АГ II стад. 2 ст. измененный ген ангиотензиногена встретился у 35 (87,5%) обследованных в 235 положениях, у 19 (47,5%) обследованных в 174 положениях, ген рецептора первого типа ангиотензина у 22 (55%) пациентов. Таким образом, наибольшая частота встречаемости измененного гена ангиотензиногена по 174М и 235Т обнаружилась у пациентов с АГ I ст. 2 ст. в 47,6% и 100% соответственно; измененного гена рецептора первого типа ангиотензина (1166С) – для пациентов с АГ II ст. 2 ст. в 55% случаев.

С помощью построенных таблиц сопряженности размером 5 на 2, была изучена зависимость степени тяжести АГ от наличия того или иного состояния гена. Степень тяжести характеризовалась

следующим образом: здоровым присваивалось значение 0, I ст. 1 ст.– 1, I ст..2 ст – 2, II ст. 1 ст.– 3, II ст. 2 ст.– 4. В ячейках таблицы указаны наблюдаемые значения критерия Пирсона. Получены следующие результаты: значимая статистическая связь обнаружена при наличии мутантного аллеля Т в 235 положениях, при котором критическое значение 16,4 ($p < 0,05$); обнаружена значимая взаимосвязь между наличием гетерозиготного варианта М235Т гена ангиотензиногена и степенью АГ, при котором критическое значение составляет 13,94 ($p < 0,05$). Не получено зависимости 174М гена ангиотензиногена и 1166С R1 гена ангиотензина II от стадии и степени АГ. Кроме того, по Т174М количество частот оказалось недостаточным (частота должна быть не менее 5).

Таблица 7. Наблюдаемые значения критерия Пирсона у работников локомотивных бригад в зависимости от состояния полиморфизма генов

Состояние гена	Полиморфизм		
	AGT в 235 положениях	AGT в 174 положениях	AT2 R1 в 1166 положениях
норма	16,4*	7,08	4,37
гомозигота	5,09	5,07	0,86
гетерозигота	13,94*	4,15	3,24

Примечание: * означает, что существует значимая статистическая зависимость между степенью тяжести АГ и наличием того или иного состояния гена по трем полиморфизмам

Выводы: наибольшая частота встречаемости измененного гена ангиотензиногена по 174М и 235Т обнаружилась у пациентов с АГ I ст. 2 ст. в 47,6% и 100% соответственно; измененного гена рецептора первого типа ангиотензина (1166С) – для пациентов с АГ II ст. 2 ст. в 55% случаев. Степень тяжести АГ не зависит от измененного гена ангиотензиногена в 174 положениях и от измененного гена ангиотензина в 1166 положениях. Определение мутантного аллеля Т гена ангиотензиногена в 235 положениях в частности полиморфизма М235Т, может быть использовано для выявления предрасположенности к АГ и проведения профилактики АГ среди работников локомотивных бригад.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Крюков, Н.Н. Диагностика и лечение артериальных гипертензий / Н.Н. Крюков, М.А. Качковский // Монография. – Самара: ГП «Перспектива»; СамГМУ. 2002. 160 с.
2. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин. – М.: 2006, 254 с.

3. *Wenzel, U.O.* Treatment of arterial hypertension in obese patients / *U.O. Wenzel, C. Krebs* // *Contrib. Nephrol.* 2006. Vol. 151. P.42-48.
4. *Линчак, Р.М.* Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и молекулярно-генетические особенности РАС при пограничной АГ (ПАГ) у молодых мужчин: автореф. дис. ...к.м.н. / *Р.М. Линчак*. – СПб., 2000. 26 с.
5. *Mondry, K.* Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / *K. Mondry et al* // *VMC Nephrol.* 2005. 6 (1). P. 11.
6. *Трошин, И.Ю.* Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза / *И.Ю. Трошин, О.А. Громова* // *Кардиология.* 2008. Т.6, №4. С. 5-11.
7. *Погосова, Н.В.* Стресс у кардиологических больных. Клинические аспекты влияния на прогноз и тактика врача общей практики в коррекции стресса // *Сердце.* 2006. № 6 (6). С. 310-315.
8. *Оганов, Р.Г.* Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / *Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова* // *Кардиология.* 2007. №12. С. 5-9.
9. *Осипова, И.В.* Особенности выявления стресс-индуцированной артериальной гипертонии у работников локомотивных бригад / *И.В. Осипова* и др. // Тезисы докладов 1-го съезда врачей железно-дорожного транспорта России – М., 2004. С. 202-203.
10. *Цфасман, А.З.* Профессиональная кардиология // Серия «Железнодорожная медицина» – М., 2007. 208 с.
11. *Крюков, Н.Н.* Инновационные технологии в проблеме артериальной гипертонии: монография / *Н.Н. Крюков, П.И. Романчук, А.Н. Волобуев*. – Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ», ООО «ИПК «Содружество», 2007. 764 с.
12. *Гозин, Е.Е.* Синдром артериальной гипертонии как признак дезадаптационных нарушений // *Клиническая медицина.* 2002. Т.80, №11. С. 4-7.
13. *Клишева, Т.А.* Роль терминала цехового терапевта в контроле за психофизиологическим состоянием работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией // Тезисы докладов 1-го съезда врачей железнодорожного транспорта России. – М., 2004. С. 138-139.
14. *Кузин, В.Ф.* О некоторых организационных аспектах укрепления здоровья работников локомотивных бригад / *В.Ф. Кузин, Н.А. Захарова* // Тезисы докладов 1-го съезда врачей железнодорожного транспорта России – М., 2004. С. 145-146.
15. *Чазов, Е.И.* Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // *Кардиологический вестник.* 2009. № 1. С. 5-10.

INFLUENCE OF GENETIC FACTORS ON THE CURRENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AT LOCOMOTIVE CREW WORKERS

© 2011 O.N. Obydennikova¹, N.N. Kryukov¹, G.I. Kiselyova¹, S.A. Shavkunov²

¹ Samara State Medical University
² 4 Medical-Sanitary Unit №2, Samara

In article the estimation of influence of genetic factors on severity of arterial hypertension (AH) current at locomotive crew workers is resulted. Leading exogenic factors of AH are closely connected with psychoemotional stress, and at machinists and assistants, having highly stressful trade, AH is professionally caused disease. The group of the surveyed was made by 160 of locomotive crew workers from Center of AH at Road clinical hospital of Samara station. As a material for research were blood of patients and genomic DNA served. As a result of the executed research it is established that severity level of AH depends on presence mutant allele T of angiotensinogen gene in 235 position. The revealed genetic marker can serve as criterion of AH diagnostics and will allow to select purposefully the persons needing primary preventive maintenance.

Key words: arterial hypertension, genetic factors, locomotive crews

Olga Obydennikova, Post-graduate Student. E-mail: obydenkovaolga@gmail.com
Nikolay Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Rector on Scientific and Innovation Work, Head of the Internal Diseases Department
Galina Kiselyova, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Internal Diseases Department.
E-mail: kafedravn@yandex.ru
Sergey Shavkunov, Chief of the Laboratory