

# Феномен материнської компоненти успадкування артеріальної гіпертензії у мешканців Поділля

С.Е. Лозинський

Вінницький національний університет ім. М.І. Пирогова

З метою встановлення статевозалежних особливостей успадкування фенотипу артеріальної гіпертензії (АГ) у жителів Подільського регіону обстежено 132 хворих віком >24 років. Проведено вимірювання артеріального тиску, антропометрію, електрокардіографію, ехокардіографію; розраховано індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ), а також показник адекватності іММЛШ даному рівню офісного артеріального тиску за власною формулою. Встановлено, що ризик виникнення АГ був у 3,8 раза вищим ( $p < 0,001$ ), якщо гіпертензивний анамнез обтяжений по лінії матері, ніж при обтяженні його по лінії батька. Окрім того, у нащадків матері з АГ також вищий, ніж у нащадків батька з АГ, ризик неадекватного іММЛШ (співвідношення ризиків 2,27 та 1,66 відповідно). У свою чергу, неадекватний іММЛШ асоційований з 4,7-кратним підвищенням ризику виникнення інфаркту міокарда ( $p = 0,03$ ). Отримані нами дані не лише підтверджують наявність феномену материнської компоненти успадкування АГ у Подільській популяції, але й свідчать про зв'язок обтяженої спадковості по материнській лінії з неадекватним іММЛШ та виникненням у подальшому інфаркту міокарда.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ризик виникнення, материнська компонента успадкування, мітохондріальна ДНК, неадекватна гіпертрофія лівого шлуночка.

## Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одна з найбільш значущих причин захворюваності та смертності населення України. Її поширення зростає з кожним роком, і це визначає необхідність пошуку ефективних заходів контролю ситуації, що склалася. Серед них важливе значення надається можливості прогнозування виникнення нових випадків захворювання.

Відомо, що обтяжена спадковість входить до десятки найнебезпечніших факторів ризику. Проведене наприкінці 1970-х років обстеження понад півмільйона американців показало, що наявність хоча б одного з родичів першого ступеня спорідненості, які мали АГ у віці <60 років, підвищує ризик розвитку АГ удвічі (Stamler R. et al., 1979). Пізніше, у рамках проекту MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease), на базі 3 міст Франції (Лілль, Страсбург, Тулуза) V. Lascaux-Lefebvre та співавторами (1999) знову продемонстровано вагомим значенням обтяженого анамнезу. Зокрема, у чоловіків коефіцієнт ризику становив 2,09, а у жінок — 2,77, якщо в їх родоводі був один хворий на АГ родич. У разі ж наявності двох хворих родичів ризик підвищувався у 5,33 раза для чоловіків та у 7,78 раза — для жінок. Заслуговує на увагу той факт, що обтяженість по жіночій лінії більш несприятлива, ніж по чоловічій.

У пошуках закономірностей успадкування фенотипу АГ в цілому вивчалось успадкування окремих фізіологічних механізмів. І знову виявлено більш вагому роль обтяженого гіпертензивного анамнезу по жіночій лінії. S. Kojima та співавтори (1992) встановили, що у жінок із необтяже-

ним анамнезом зниження артеріального тиску (АТ) внаслідок різкого обмеження споживання кухонної солі (<3 г/добу) було достовірно меншим, ніж у разі обтяженого анамнезу. Водночас у чоловіків такої різниці не встановлено. T. Saito та співавтори (1998) звернули увагу на інші статевозалежні відмінності успадкування АГ. При обстеженні 23 803 осіб з родин 2316 студентів вони встановили, що у чоловіків з АГ обтяжений анамнез має місце в 1,24 раза частіше, ніж у жінок. Отже, існують підстави вважати, що успадкування всього гіпертензивного фенотипу або як мінімум деяких його складових має зв'язок зі статтю носіїв захворювання. Існування статевої різниці успадкування АГ може допомогти виявити певні закономірності виникнення АГ та, можливо, сприятиме оптимізації лікування. Це стало підґрунтям для проведення нашого дослідження, метою якого було встановити статевозалежні особливості успадкування фенотипу АГ у жителів Подільського регіону.

## Об'єкт і методи дослідження

Нами обстежено 132 особи із гіпертонічною хворобою (ГХ) I–III стадії мешканців Подільського регіону віком >24 років. Серед них було 48 жінок та 84 чоловіки (36,4 та 63,6% відповідно). Середній вік жінок становив  $51,6 \pm 8,8$ , а чоловіків —  $49,4 \pm 8,3$  року. Вік пацієнтів відповідно до статі та стадій ГХ наведено у табл. 1.

Належність до Подільського регіону встановлювали шляхом опитування. До мешканців Поділля відносили тих, хто сам проживає на території Поділля і є нащадком  $\geq 2$  поколінь предків, які також проживали на цій території.

**Таблиця 1** Середній вік пацієнтів залежно від статі та стадії ГХ

Група	Чоловіки	Жінки
ГХ I	45,4 $\pm$ 7,2 (n=7)	46,9 $\pm$ 11,0 (n=3)
ГХ II	49,0 $\pm$ 8,3 (n=68)	51,9 $\pm$ 8,3 (n=36)
ГХ III	54,7 $\pm$ 7,8 (n=9)	50,9 $\pm$ 11,4 (n=9)

Для встановлення діагнозу ГХ використовували рекомендації Української асоціації кардіологів 2008 р. Усім обстеженим вимірювали офісний АТ згідно з існуючими рекомендаціями. Обов'язковими були антропометрія, електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ехоКГ). За допомогою ехоКГ визначали індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) відповідно до стандартної формули Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography — ASE). За показниками іММЛШ встановлювали наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). При цьому межовими значеннями вважали 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та 110 г/м<sup>2</sup> — для жінок. Крім стандартної діагностики ГЛШ, розраховували показник адекватності іММЛШ цьому рівню офісного АТ за розробленою нами (Лозинський С.Е., Жель В.М., 2006) формулою, адаптованою для методики ASE:

$$\text{іММЛШ} = \frac{1,18(\text{КДР} \cdot \text{САТ})}{100 + 16,6 \text{ г/м}^2}$$

де КДР — кінцевий діастолічний розмір (мм), САТ — офісний систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.).

Якщо фактичне значення іММЛШ було більше отриманого розрахункового значення, це свідчило про неадекватність іММЛШ, в іншому разі — іММЛШ вважали адекватним цьому рівню АТ. За показання-

ми проводили добовий моніторинг АТ і ЕКГ. Під час обстеження всім хворим пропонували відповіді на запитання щодо їх спадкового анамнезу. Стандартні формулювання цих питань були розроблені з урахуванням рекомендацій Дж. Роуз та співавторів (1984). Вдалося отримати повні відповіді від 129 хворих, оскільки 3 особи не мали відомостей щодо деяких поставлених запитань. Тому надалі розглядали відповіді 129 пацієнтів (46 жінок та 83 чоловіків). Крім того, під час опитування з'ясували тривалість захворювання, встановлювали факт виникнення найбільш частих серцево-судинних ускладнень АГ: інфаркту міокарда, інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, а також фібриляції передсердь.

### Результати та їх обговорення

У 20 хворих (14 чоловіків та 6 жінок) анамнез був необтяжений. У 27 випадках АГ визначалась у батька, у 65 — у матері, у 17 випадках гіпертензивний анамнез простежено в обох батьків. У 41 хворого на АГ страждали сибси, а у 21 — були хворі на АГ діти. Отже, найчастіше гіпертензивний анамнез був обтяженим по лінії матері.

При аналізі ми звернули увагу на те, що у 44 випадках гіпертензивного анамнезу по материнській лінії хворими були чоловіки і у 21 випадку — жінки, тобто ризик для чоловіків здається вищим. Але якщо взяти до уваги співвідношення пацієнтів різної статі у групі в цілому, то виявляється, що ризик для чоловіків і жінок приблизно однаковий. Зокрема, відношення шансів чоловіків і жінок мати ГХ, якщо їх спадковість обтяжена по лінії матері, становить 1,1 ( $p=0,66$  за критерієм  $\chi^2$ ). Аналогічним чином розраховане відношення шансів становить 1,6 ( $p=0,33$  за критерієм  $\chi^2$ ) на користь чоловіків, якщо батько цієї особи страждає на ГХ. Якщо ж в обстежуваній особі є сибси, хворі на ГХ, то ризик для жінок мати ГХ підвищується у 1,5 разів ( $p=0,38$  за критерієм  $\chi^2$ ) щодо чоловіків. З урахуванням недостовірності коефіцієнтів ризику можна зробити висновок, що чоловіки та жінки мають однаковий ризик захворіти на ГХ за наявності певного хворого на ГХ члена родини першого ступеня спорідненості. Іншими словами, у рідних брата і сестри, які мають гіпертензивний анамнез по лінії батька чи матері, або іншого сібси, ризик захворіти на ГХ в середньому однаковий.

З іншого боку, той факт, що обтяжений гіпертензивний анамнез по лінії батька відзначали значно рідше (27 (20,9%) випадків), ніж по лінії матері (65 (50,4%) випадків зі 129 обстежених) дозволив дійти висновку, що ризик виникнення АГ у 3,8 рази вищий, якщо в обстеженого є хвора мати, ніж коли є хворий батько ( $p<0,0001$  за критерієм  $\chi^2$ ). Отриманий результат виявився несподіваним, оскільки поширеність ГХ серед жінок та чоловіків (якщо брати до уваги всі вікові групи) приблизно однакова, і можна було очікувати, що ГХ буде встановлюватися з рівною частотою у батьків та матерів обстежуваних хворих.

Це спонукало до пошуку публікацій, присвячених особливостям успадкування АГ.

За нашими даними, в Україні це питання не вивчалось, а в зарубіжних джерелах подібні роботи поодинокі. Опубліковані результати значною мірою співзвучні нашим. Американські дослідники A.L. DeStefano та співавтори (2001) встановили, що співвідношення матерів/батьків з АГ в анамнезі становило серед гіпертензивних афроамериканців 81,7%/50,0%, серед євроамериканців — 65,0%/44,9%, а серед американських греків — 84,8%/48,3%. Подібні результати отримано китайськими дослідниками В. Хі та співавторами (2008).

Наші результати (50,4%/20,9%) схожі за тенденцією, проте вказують на меншу роль спадковості (як по лінії матері, так і по лінії батька), ніж в американських етнічних групах. Дослідження R.M. Fuentes та співавторами (2000) фінської популяції показало, що ризик виникнення АГ у нащадків гіпертензивної матері був вищим, ніж у нащадків гіпертензивного батька. Зокрема, коефіцієнт ризику для підлітків-школярів потрапити до верхнього квартилю систолічного та діастолічного АТ у нащадків гіпертензивної матері становив 3,42 та 1,42, а у нащадків гіпертензивного батька — 0,98 та 1,05 відповідно.

Феномен материнської компоненти успадкування гіпертензії M. Gong та N. Hubner (2006) пояснюють мутаціями мітохондріальної ДНК (мтДНК), R.M. Fuentes та співавторами (2000) — особливостями внутрішньоутробного розвитку, соціально-демографічними аспектами. На наш погляд, припущення про мутації мтДНК, які висловлюються рядом дослідників, мають досить міцний науковий базис і є найбільш раціональним поясненням цього феномену. На сьогодні, за даними F. Schwartz та співавторів (2004), виділено гени мтДНК, мутації в яких відзначаються особливо часто та асоціюються з АГ у людини, зокрема: A10398G мутація гена MT-ND3, який кодує НАД-Н-дегідрогеназу-3; функціональний поліморфізм G866A гена промотера роз'єднуючого білка (UCP-2) (Ji Q. et al., 2004), мутації гена циркулюючого фактора зв'язування-6 (Osana T. et al., 2001; 2003).

Важливо, що відсутність інтронів — некодуючих ділянок генів — у мітохондріальній ДНК робить мутації у ній більш впливовими на фенотип захворювання, зокрема АГ, порівняно з ядерними генами. Деякі кодини мтДНК відрізняються від універсального генетичного коду. Зокрема, як свідчать H. Zhu та S. Wang (2012), послідовність UCG кодує не завершення транскрипції, а триптофан, AUA — не ізолейцин, а метіонін. Крім того, фіксація мутацій

мтДНК відбувається у 10 разів частіше, ніж у ядерній ДНК, що пояснює нестачею захисних гістонів та відсутністю ефективних систем відновлення пошкоджених ділянок ДНК у мітохондріях. До того ж, в однієї особи може бути декілька алейних форм мтДНК у різних тканинах. Все це привертає увагу до мутацій мтДНК як потенційної причини успадкування фенотипу АГ. Оскільки феномен «материнської» АГ виявлено дослідниками у різних етнічних групах, можна припустити, що він носить загальний видовий характер, і теорія мутацій мтДНК як основи цього феномену може знайти підтвердження в результатах популяційних досліджень. Зокрема, за даними, що наводять Є.П. Свіщенко, В.М. Коваленко (2002), у деяких ізолятованих популяціях (індіанці, що мешкають в басейні Амазонки) підвищений АТ не реєструється взагалі. В інших популяціях поширення АГ в середньому вище у країнах із промисловим розвитком, ніж у аграрних. Разом із тим, у сільських регіонах цих країн, зокрема в Україні, АГ поширена не менше, ніж у міських (Коваленко В.М. та співавт., 2012), тому слід припустити, що поширення АГ пов'язане не стільки з розвитком промисловості, скільки з міграцією населення, викликаною розвитком промисловості, і внаслідок цього — поширенням мутацій. Оскільки, як показано раніше, мутації мтДНК виникають швидше і фіксуються частіше, ніж яДНК, це можна вважати непрямим доказом ролі цих мутацій у поширенні АГ у світі та поясненням феномену материнської компоненти успадкування АГ.

Враховуючи той факт, що гіпертензивне серце і зокрема такий його прояв, як ГЛШ, є одним із фенотипів ГХ, іншим аспектом нашої роботи стало вивчення ролі феномену материнської компоненти успадкування АГ у формуванні гіпертензивного серця. Як зазначено вище, всім учасникам дослідження розраховували показник адекватності іММЛШ, в результаті чого їх розподілили на дві групи: з адекватним іММЛШ (51 хворий) та неадекватним іММЛШ (81 хворий) (табл. 2).

За показниками початку АГ, стажу АГ, середнього віку обстежених, індекса маси тіла (ІМТ) відмінностей не встановлено, хоча показники САТ і ДАТ були достовірно вищими (за критерієм Стьюдента) у групі з адекватним іММЛШ. Нами проаналізовано частоту виникнення основних несприятливих кардіоваскулярних подій у кожній із груп (табл. 3). Оскільки 3 хворих не могли дати відповіді на запитання стосовно спадковості, сформовані групи налічували 129 осіб (50 — з адекватним та 79 — із неадекватним іММЛШ).

Таблиця 2 Основні показники груп з адекватним та неадекватним іММЛШ

Показник	Адекватний іММЛШ±SD (n=51)	Неадекватний іММЛШ±SD (n=81)	p (за критерієм Стьюдента)
Вік, років	48,6±8,5	49,7±8,6	>0,05
Початок АГ, років	35,2±12,4	37,8±11,7	>0,05
Стаж АГ, років	13,6±9,3	12,3±9,0	>0,05
САТ, мм рт. ст.	171±35	150±26	0,0006
ДАТ, мм рт. ст.	94±15	88±16	0,04
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6±3,8	31,3±4,7	>0,05

Аналіз даних свідчить, що неадекватний іММЛШ суттєво підвищував ризик інфаркту міокарда (майже у 5 разів), але недостатньо впливав на виникнення інсульту чи фібриляції передсердь. Відзначимо, що 7 інфарктів виникло серед хворих, у яких ГЛШ звичайним способом не визначалась, але у всіх цих пацієнтів виявили неадекватність іММЛШ, тобто прогностична цінність неадекватності іММЛШ щодо виникнення інфаркту міокарда особливо велика серед гіпертензивних пацієнтів без ознак ГЛШ. Стосовно гострих порушень мозкового кровообігу та фібриляції передсердь подібного прогностичного значення не виявлено. Таким чином, нами встановлене додаткове прогностичне значення показника адекватності іММЛШ щодо розвитку інфаркту міокарда, особливо у категорії хворих на АГ без ознак ГЛШ.

Оскільки можна припустити, що співвідношення іММЛШ та АТ знаходяться під генетичним контролем, зроблено спробу визначити частоту виявлення адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих із найбільш поширеними варіантами обтяженого спадкового анамнезу: по лінії батька, по лінії матері та по лінії сібсів. У табл. 4 наведено результати такого дослідження.

На основі наведених даних можна зробити висновок, що обтяжений по лінії батька чи матері гіпертензивний анамнез підвищує ймовірність неадекватного іММЛШ у 1,66 та 2,27 раза відповідно, а отже, ми знову бачимо вищий ризик, на цей раз — ГЛШ, за наявності гіпертензивного анамнезу по материнській лінії. Наявність же обох гіпертензивних батьків сприяє сумарній ризику неадекватної іММЛШ. Це підтверджує той факт, що серед 17 хворих, обоє батьків яких мали АГ, у 12 (70,5%) був неадекватний іММЛШ. Не виключено, що мутації мтДНК відіграють вагомий роль і в цьому феномені. Адже з моменту виявлення у 1988 р. першої мутації мтДНК, здатної викликати захворювання міокарда, виявлено близько 200 нових мутацій, що зумовлюють хвороби людини.

## Висновки

Нами отримані певні докази того, що у хворих на ГХ Подільського регіону існує

феномен материнської компоненти успадкування АГ, подібний до описаних в інших популяціях. Крім того, нами вперше встановлено, що цей феномен полягає не лише у вищому ризику виникнення АГ, але також у зростанні ризику формування неадекватної іММЛШ, що, у свою чергу, є маркером негативного прогнозу ГХ щодо інфаркту міокарда. Важливо і те, що неадекватність іММЛШ дозволяє виявляти підвищений ризик інфаркту міокарда серед хворих із відсутністю ГЛШ. Отримані нами результати можуть мати як теоретичне значення у подальшій розробці та вдосконаленні полігенної теорії ГХ, так і прикладне значення у прогнозуванні ризику проявів та ускладнень ГХ.

## Список використаної літератури

- Коваленко В.М., Корнацький В.М., Маноїленко Т.С. та ін. (2012) Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник. НАМН України, Київ, 211 с.
- Лозинський С.Е., Жебель В.М. (2006) Дослідження взаємозв'язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу. Укр. тер. журн., 2: 27–29.
- Роуз Дж., Блэкберн Г., Гиллум Р.Ф., Принеус Р.Дж. (1984) Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина, Москва, 250 с.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. (2002) Гипертензивная болезнь: вторичные гипертензии. Либідь, Киев, с. 13.
- DeStefano A.L., Gavras H., Heard-Costa N. et al. (2001) Maternal component in the familial aggregation of hypertension. Clin. Genetics, 60(1): 13–21.
- Fuentes R.M., Notkola I.L., Shemeikka S. et al. (2000) Familial aggregation of blood pressure: a population based family study in eastern Finland. J. Hum. Hypertens., 14(7): 441–445.
- Gong M., Hubner N. (2006) Molecular genetics of human hypertension. Clin. Sci (Lond.), 110(3): 315–326.
- Ji Q., Ikegami H., Fujisawa T. et al. (2004) A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension. J. Hypertens., 22(1): 97–102.
- Kojima S., Murakami K., Kimura G. et al. (1992) A gender difference in the association between salt sensitivity and family history of hypertension. Am. J. Hypertens., 5(1): 1–7.

Lascaux-Lefebvre V., Ruidavets J., Arveiler D. et al. (1999) Influence of parental history of hypertension on blood pressure. J. Hum. Hypertens., 13(9): 631–636.

Saito T., Saito I., Nanri S., Furukawa T. (1998) A quantitative evaluation of the effects of sex and age on the positivity of family history of hypertension. J. Epidemiol., 8(2): 99–105.

Osanaï T., Tanaka M., Kamada T. et al. (2001) Mitochondrial coupling factor 6 as a potent endogenous vasoconstrictor. J. Clin. Invest., 108(7): 1023–1030.

Osanaï T., Sasaki S., Kamada, T. et al. (2003) Circulating coupling factor 6 in human hypertension: role of reactive oxygen species. J. Hypertens., 21(12): 2323–2328.

Schwartz F., Duka A., Sun F. et al. (2004) Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. Am. J. Hypertens., 17(7): 629–635.

Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F. et al. (1979) Family (parental) history and prevalence of hypertension. Results of a nationwide screening program. JAMA, 241(1): 43–46.

Xi B., Mi J., Wang L. et al. (2008) Family aggregation of primary hypertension among children and adolescents in Beijing. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 29(9): 849–854.

Zhu H., Wang S. (2012). Mitochondrial mutations in essential hypertension. In: M. Khullar (Ed.) Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension, InTech, p. 169–180.

## Феномен материнской компоненты наследования артериальной гипертензии у жителей Подолья

С.Э. Лозинский

**Резюме.** С целью установления связанных с полом особенностей наследования фенотипа артериальной гипертензии (АГ) у жителей Подольского региона обследованы 132 больных в возрасте >24 лет. Проведены измерения офисного артериального давления (АД), антропометрия, электрокардиография, эхокардиография; рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ), а также показатель адекватности иММЛЖ данному уровню офисного АД по предложенной нами формуле. Установлено, что риск возникновения АГ в 3,8 раза выше ( $p < 0,001$ ), если гипертензивный анамнез отягощен по линии матери, чем при отягощении его по линии отца. Помимо того, у потомков матери с АГ также выше, чем у потомков отца с АГ, риск неадекватного иММЛЖ (соотношение рисков 2,27 и 1,66 соответственно). В свою очередь, неадекватный иММЛЖ ассоциирован с 4,7-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда ( $p = 0,03$ ). Полученные нами данные не только подтверждают наличие феномена материнской компоненты наследования АГ в Подольской популяции, но и указывают на связь отягощенной наследственности по материнской линии с неадекватным иММЛЖ и возникновением в дальнейшем инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, риск возникновения, материнская компонента наследования, митохондриальная ДНК, неадекватная гипертрофия левого желудочка.

Таблиця 3

Виникнення основних несприятливих подій у групах з адекватним та неадекватним іММЛШ

Подія		Адекватний іММЛШ (n=50)		Неадекватний іММЛШ (n=79)		ВШ	p (за $\chi^2$ )
		Так	Ні	Так	Ні		
Інфаркт міокарда	Так	2	13	4,62	0,03		
	Ні	48	66				
Гостре порушення мозкового кровообігу/ транзиторна ішемічна атака	Так	11	26	1,74	0,18		
	Ні	39	53				
Фібриляція передсердь	Так	15	18	0,68	0,36		
	Ні	35	61				

Таблиця 4

Частота адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих із різним варіантом обтяженого анамнезу

Варіант обтяженого анамнезу		Адекватний іММЛШ (n=50)		Неадекватний іММЛШ (n=79)		ВШ	p (за $\chi^2$ )
		Так	Ні	Так	Ні		
Батько	Так	8	19	1,66	0,27		
	Ні	42	60				
Мати	Так	19	46	2,27	0,03		
	Ні	31	33				
Брат/сестра	Так	15	26	1,43	0,60		
	Ні	35	53				

## Phenomenon of maternal component in familial aggregation of arterial hypertension

S.E. Lozinski

**Summary.** The aim of the study was to establish sex-dependent features of familial aggregation of essential hypertension (EH) in residents of Podillya region. To achieve this aim we examined 132 patients over the age of 24. Office blood pressure (BP), anthropometry, electrocardiography and echocardiography were performed in all of the patients. We determined left ventricular

mass index (LVMMi) using echocardiography index to body area and an appropriateness of LVMMi to the BP level using our original equation. It was found that the risk of hypertension was 3.8 times higher ( $p < 0,001$ ), if family hypertensive history was burdened by mother rather than by father. We also revealed that the descendants of hypertensive mothers also had higher risk of inappropriate LVMMi than the offspring of hypertensive fathers (hazard ratios 2.27/1.66, respectively). In turn, inappropriate LVMMi was associated with 4.7-fold increase of risk of myocardial infarction ( $p = 0,03$ ). Our data confirmed not only the existence of the phenomenon of maternal component in familial aggregation of arterial

hypertension in Podillya population, but also suggested a link of maternal hypertensive history with inappropriate LVMMi and the risk of myocardial infarction.

**Key words:** arterial hypertension risk, maternal component of familial aggregation, mitochondrial DNA, inappropriate left ventricle hypertrophy.

### Адреса для листування:

Лозинський Сергій Едуардович  
21027, Вінниця,  
просп. Космонавтів, 50, кв. 57

## Реферативна інформація

### Прием диетических добавок, содержащих кальций, опасен для жизни?



В ходе проспективного лонгитудинального популяционного когортного исследования, результаты которого опубликованы онлайн в «British Medical Journal», ученые из Уппсальского университета (Uppsala University), Швеция, доказали, что высокий уровень употребления кальция ассоциирован с повышением общей смертности и смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кальций является широко распространенным минералом в организме человека и играет важнейшую роль в его физиологии. Уровень кальция в плазме крови строго контролируется и при недостаточном его поступлении макроэлемент начинает более эффективно абсорбироваться в кишечнике и почечных канальцах. Доказано, что низкий уровень кальция в организме повышает риск переломов и может привести к развитию вторичного гиперпаратиреозидизма. Для предотвращения подобных осложнений большое количество женщин среднего и старшего возраста ежедневно принимают кальцийсодержащие диетические добавки (ДД). Однако в ходе предыдущих исследований ученые выявили, что повышенный уровень потребления данного минерала, получаемого из ДД, повышает риск смерти от ССЗ у мужчин, но не у женщин, и настаивали на том, что основной причиной этого являются именно ДД, а не общий уровень потребления. Кроме того, им не удалось в полной мере оценить показатели смертности и уровень потребления кальция из различных источников.

Данная работа является последней в серии исследований, посвященных изучению влияния уровня потребления кальция на риск развития ССЗ. Ученые проанализировали данные 61 433 женщин 1914–1948 г.р., включенных в 1987–1990 гг. в Шведскую маммографическую когорту. Питание участниц, в частности уровень потребления ими кальция, оценивали, анализируя их анкеты.

В течение изучаемого периода умерли 11 944 участницы, из которых по причине ССЗ — 3862 (1932 — ишемическая болезнь сердца, 1100 — инсульт). Оказалось, что у женщин с наивысшим уровнем потребления кальция (>1400 мг/сут) был повышен риск смерти от всех причин по сравнению с теми, кто получал 600–1000 мг/сут макроэлемента (относительный риск (ОР) 1,40; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,67). При оценке результатов принимали во внимание возраст участниц, уровень витамина D и кальция в принимаемых ДД, а также другие диетологические, физические и демографические фак-

торы. ОР смерти вследствие ССЗ у женщин, суточный рацион питания которых содержал >1400 мг кальция, составлял 1,49 (95% ДИ 1,09–2,02), вследствие ишемической болезни сердца — 2,14 (95% ДИ 1,48–3,09). При уровне кальция <600 мг/сут ОР некоторых видов смертности все еще оставался повышенным. Однако ни в одном случае не установлено влияния уровня кальция на риск смерти из-за инсульта.

Автор исследования Карл Михелссон (Karl Michaëlsson) отметил, что влияние уровня кальция на показатели смертности было особо ярко выражено в тех случаях, когда участницы принимали кальцийсодержащие ДД. Так, у женщин с наивысшим уровнем потребления кальция (>1400 мг/сут), принимающих витаминно-минеральные ДД, риск всех видов смерти был в 2,5 раза выше, чем у участниц с таким же уровнем элемента, который обеспечивается только продуктами питания.

Исследователи объясняют, что уровень кальция в плазме крови находится под жестким гомеостатическим контролем и существенно не коррелирует с количеством потребляемого кальция. Однако критически низкие или высокие показатели поступления макроэлемента могут вносить изменения в этот контроль и изменять уровень кальция или кальцитропного гормона в крови.

Они отмечают, что рано делать какие-либо рекомендации, опираясь на результаты только одного исследования, однако следует с осторожностью относиться к высокому уровню потребления кальция. Существует вероятность, что при разнообразном сбалансированном питании можно избежать употребления дополнительных доз данного микроэлемента из ДД.

Комментируя данную работу, доктор Джон Клиланд (John Cleland) из Медицинской школы Халла и Йорка (Hull York Medical School), Кингстон-апон-Халл, Великобритания, отметил, что исследование является крайне сложным, однако полученные результаты выглядят довольно слабо. Так, во всей когорте была только 1241 (2%) женщина с высоким уровнем потребления кальция, из которых лишь 23 принимали ДД с кальцием. Ученый отмечает, что шведские исследователи не проанализировали состав ДД. Возможно, помимо кальция, препараты содержали какие-либо соединения, повышающие риск развития, например, почечной недостаточности, и, тем самым, повышали показатели общей смертности.

Однако Д. Клиланд также призвал отказаться от употребления ДД, содержащих кальций, до получения доказательств их эффективности и/или безопасности.

**Keller D.M.** (2013) Mortality doubles with high calcium intake plus supplements. Medscape, Feb. 19 ([www.medscape.com/viewarticle/779541](http://www.medscape.com/viewarticle/779541)).

**Michaëlsson K., Melhus H., Lemming E.W. et al.** (2013) Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. BMJ, Feb. 13 [Epub ahead of print].

Юлія Котиківч