

УДК 616.12-008.331.1

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Рузов¹, Н.В. Олезов¹, Д.Ю. Скворцов², М.В. Крестьянинов²

¹Ульяновский государственный университет,

²Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн

Изучение генетических маркеров ренин-ангиотензиновой системы и синтазы оксида азота у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией выявило ассоциацию D-аллеля ACE, C-аллеля AT2R1 и 4B-аллеля с нарушениями ритма сердца, которые чаще встречаются у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, синтаза оксида азота, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Введение. На сегодняшний день изучение патофизиологических механизмов формирования артериальной гипертензии (АГ), экспериментальные и клинические исследования показали, что на развитие и течение данной патологии влияют как факторы внешней среды, так и генетически предопределенные нарушения механизмов регуляции артериального давления [1, 4].

В настоящее время показано наличие ассоциаций полиморфизма различных генов с повышенным уровнем АД [8]. С целью выяснения генетических механизмов электрофизиологических нарушений миокарда при АГ изучались различные гены, кодирующие функцию основных физиологических систем, участвующих в регуляции АД, однако до сих пор количество исследований, рассматривающих неконтролируемую, истинно резистентную гипертензию с точки зрения генетики, незначительно [10, 14]. Известно, что пациенты с резистентной гипертензией, по сравнению с лицами, имеющими контролируемое АД, относятся к группе высокого риска развития поражения органов-мишеней: возникновения гипертрофии левого желудочка, утолщения интимы-медиа сонной артерии, образования атеросклеротических бляшек сонной артерии, выраженного поражения сетчатки и альбуминурии.

Согласно данным различных исследований, риск резистентной гипертензии частично может быть детерминирован на генетическом уровне [2, 9, 11, 15]. Однако следует иметь в виду, что АГ является многофакторным заболеванием, в развитии которого принимают участие как генетические, так и другие факторы [8].

Большие успехи геномной медицины находят все более широкое применение в изучении проблем генетики сердечно-сосудистой патологии. С целью определения механизмов генетической предрасположенности к АГ изучались многочисленные гены-кандидаты, кодирующие функцию основных физиологических систем, участвующих в регуляции АД. В настоящее время широко обсуждается роль генов-кандидатов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также гена эндотелиальной NO-синтазы в патогенезе развития структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при различной кардиоваскулярной патологии [2, 3, 5, 6]. Однако эти данные крайне противоречивы [7, 12, 13, 16].

Одними из ведущих генов-кандидатов АГ являются ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), который расположен на 17-й хромосоме (17q23), ген рецептора ангиотензина II (AT2R1), расположенный на 3-й хромосоме в локусе 3q21-3q25, и ген эн-

дотелиальной NO-синтазы (eNOS), локализованный в хромосоме 7q36. В ходе настоящего исследования проведен анализ распространенности полиморфизма генов ACE (полиморфизм I/D), ангиотензина-II-рецепторов I типа (полиморфизм A/C) и гена эндотелиальной NO-синтазы (полиморфизм 4a/b) у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением АГ и их влияния на параметры электрофизиологического ремоделирования сердца.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку нарушений ритма сердца у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведено одномоментное (поперечное) открытое исследование у пациентов с неконтролируемой (n=75) и контролируемой (n=50) артериальной гипертензией. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=50). В исследование включали пациентов с отсутствием достижения целевого уровня АД при применении не менее 3-х препаратов в течение 6 и более нед. и пациентов со стойким достижением целевых значений АД в течение не менее 3 мес. на фоне регулярной комбинированной антигипертензивной терапии в возрасте 40–75 лет.

В исследование не включали пациентов с наличием стенокардии III–IV ФК, постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий и пациентов, получающих постоянную антиаритмическую терапию (за исключением β -адреноблокаторов).

Группы были сопоставимы по половозрастному составу, индексу массы тела, средней продолжительности заболевания.

Всем пациентам проводились: электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография высокого разрешения, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ).

Для проведения генотипирования проводилось взятие венозной крови в пробирки типа вакутейнер с 0,5 М ЭДТА. Кровь замораживалась при температуре от -25 до -30 °С и хранилась до проведения исследования. Исследование генотипов проводилось в лаборатории Башкирского государственного уни-

верситета. Определялись генотипы генов ангиотензинпревращающего фермента, гена сосудистого рецептора ангиотензина II и гена эндотелиальной NO-синтазы. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК.

В группе контролируемой АГ диуретическую терапию получали 64 % пациентов (тиазидные диуретики или индапамид). Частота назначений бета-адреноблокаторов в сравниваемых группах больных АГ существенно не различалась и составила 38 % в группе контролируемой АГ и 43 % в группе с неконтролируемой АГ. При необходимости в схему лечения включались антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и препараты центрального действия.

Следует отметить, что в группе неконтролируемой АГ все пациенты получали трехкомпонентную комбинированную терапию. В группе больных контролируемой АГ таких пациентов было 34 (68 %), а получавших двухкомпонентную терапию – 16 (32 %).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Графическая обработка материалов выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel 97. Для непрерывных величин рассчитывали среднее (M) и стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (для параметрического распределения) и U-критерия Манна–Уитни (для непараметрического распределения). При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статических гипотез принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов ACE показало следующие особенности (табл. 1). В группе больных с контролируемой АГ и DD-типом полиморфизма гена ACE по сравнению с II-типом выявлено некоторое преобладание суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма сердца ($p=0,11$). Следует от-

метить, что в группе с неконтролируемой АГ наджелудочковые нарушения ритма достоверно чаще регистрировались у пациентов с гомозиготным DD по сравнению с II-типом полиморфизма ($\chi^2=3,6$; $p=0,048$). Пароксизмальные наджелудочковые аритмии в виде фибрилляций предсердий и наджелудочковой

тахикардии встречались в 37 и 8,3 % случаев соответственно у пациентов с DD-генотипом. Достоверных различий по желудочковым нарушениям ритма найдено не было. Генотип ID ассоциировался с частой наджелудочковой экстрасистолией у пациентов с неконтролируемой АГ ($\chi^2=3,78$; $p=0,05$).

Таблица 1

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов ACE

Тип аритмии	Генотипы ACE (n=125)					
	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип II (n=17)	Тип ID (n=23)	Тип DD (n=10)	Тип II (n=12)	Тип ID (n=36)	Тип DD (n=27)
НЖНР	10 (58,8 %)	17 (73,9 %)	7 (70 %)	8 (66,7 %)	29 (80,5 %)	25 (92 %)*
Частая НЖЭ	2 (11,8 %)	3 (13 %)	4 (40 %)	4 (33,3 %)	13 (36 %)**	11 (40,7 %)
ЖНР	8 (47 %)	12 (52,2 %)	6 (60 %)	7 (58,3 %)	25 (69,4 %)	21 (77,8 %)
Частая ЖЭ	1 (5,8 %)	2 (10,2 %)	3 (30 %)	2 (16,6 %)	7 (19,4 %)	6 (22,2 %)
ПФП+НЖТ	1	2 (10,2 %)	1	1 (8,3 %)	6 (16,7 %)	10 (37 %)*

Примечания: 1. НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий; ЖНР – желудочковые нарушения ритма; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

2. * – статистически значимые различия в сравнении с II-типом генотипа в соответствующих сравниваемых группах больных; ** – межгрупповое различие с соответствующим генотипом.

При анализе распределений аритмий в группах больных контролируемой и неконтролируемой гипертензией с учетом полиморфизма гена AT2R1 (табл. 2) также не было выявлено достоверных различий. В группе пациентов с неконтролируемой гипертензией, имеющих CC-полиморфизм гена AT2R1, час-

тые желудочковые экстрасистолы отмечались чаще по сравнению с лицами, имевшими гомозиготный AA-тип полиморфизма (53,3 и 22,2 % соответственно; $p=0,026$). Следует отметить более частую регистрацию пароксизмов ФП и НЖТ у лиц с CC-полиморфизмом (40 и 11,1 % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 2

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов AT2R1

Тип аритмии	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип AA (n=32)	Тип AC (n=14)	Тип CC (n=4)	Тип AA (n=36)	Тип AC (n=24)	Тип CC (n=15)
НЖНР	18 (56,2 %)	12 (78,6 %)	3 (75 %)	28 (77,7 %)	21 (87,5 %)	13 (86,7 %)
Частая НЖЭ	4 (12,5 %)	4 (28,6 %)	1 (25 %)	10 (27,8 %)	11 (45,8 %)	7 (46,7 %)
ЖНР	14 (43,7 %)	9 (64,3 %)	3 (75 %)	23 (63,8 %)	18 (75 %)	12 (80 %)
Частая ЖЭ	3 (9,4 %)	2 (14,3 %)	1 (25 %)	8 (22,2 %)	10 (42 %)	8 (53,3 %)*
ПФП+НЖТ	3 (9,4 %)	1	1	4 (11,1 %)	7 (29,6 %)	6 (40 %)*

Примечание. * – статистически значимые различия в сравнении с AA-типом полиморфизма.

Наличие 4b/4b-типа полиморфизма гена eNOS у пациентов с неконтролируемой АГ (табл. 3) сопровождалось тенденцией к достоверному увеличению частоты регистрации пароксизмальных форм наджелудочковых нарушений ритма сердца в сравнении с 4a/4a-типом и большей частотой регистрации частой НЖЭ. Следует отметить, что у пациентов с неконтролируемой гипертензией, имевших гомозиготный 4b/4b-тип полиморфизма, от-

мечалось преобладание регистрации практически всех форм аритмий в сравнении с гомозиготами по 4a-аллелю, которые не имели статистически значимых различий. Обращает на себя внимание, что наличие 4b-аллеля в генотипах 4a/4b и 4b/4b было ассоциировано с частой желудочковой экстрасистолией у пациентов с неконтролируемым течением АГ ($\chi^2=4,21$; $p=0,04$ и $\chi^2=7,47$; $p=0,006$ соответственно).

Таблица 3

Распределение нарушений ритма сердца по данным СМ-ЭКГ у больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма генов eNOS

Тип аритмии	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип 4a/4a (n=7)	Тип 4a/4b (n=22)	Тип 4b/4b (n=21)	Тип 4a/4a (n=7)	Тип 4a/4b (n=19)	Тип 4b/4b (n=49)
НЖНР	4 (57,1 %)	13 (59 %)	17 (81 %)	5 (71,4 %)	16 (84,2 %)	41 (83,7 %)
Частая НЖЭ	1 (14,3 %)	3 (13,6 %)	5 (23,8 %)	2 (28,6 %)	6 (31,6 %)	20 (40,8 %)
ЖНР	2 (28,6 %)	11 (50 %)	13 (62 %)	4 (57,1 %)	13 (68,4 %)	36 (73,5 %)
Частая ЖЭ	-	3 (13,6 %)	3 (14,3 %)	2 (28,6 %)	8 (42,1 %)*	24 (32,6 %)*
ПФП+НЖТ	-	2 (9 %)	3 (14,3 %)	1 (14,3 %)	3 (15,8 %)	13 (26, %)

Примечание. * – межгрупповое различие с соответствующим генотипом.

В ходе исследования также показано, что в группе больных контролируемой АГ ряд электрофизиологических параметров сердца был статистически значимо хуже в сравнении с показателями здоровых лиц. Так, в группе больных с целевыми значениями АД показатели дисперсий волны Р и интервалов QT и JT были статистически значимо выше, что говорит о сохранении повышенной гетерогенности электрических процессов в сердце у пациентов с АГ даже при стойком достижении целевых значений АД на фоне антигипертензивной терапии. Полученные результаты подтверждают значимость постоянной гипертензионной нагрузки как основного гемодинамического фактора изменения электрофизиологических свойств сердца.

Анализ показателей относительного риска и отношения шансов возникновения аритмий у пациентов с АГ выявил ассоциацию отсутствия целевого контроля АД с нарушениями ритма сердца в виде частых форм суправентрикулярных и желудочковых экстрасистолий.

Возможными механизмами изменений электрических свойств миокарда у больных контролируемой и неконтролируемой АГ в зависимости от характера полиморфизма генов RAS являются модулирующие влияния последних на функциональную активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы, играющей важную роль в процессах ремоделирования сердца. Это обусловлено тем, что тканевая RAS является системой исключительно длительного регулирования, обеспечивающей медленное (тоническое) модулирующее влияние на ауто- и паракринные взаимодействия в миокарде. Различная экспрессия генов ACE и AT2R1 способствует как увеличению концентрации элементов эффекторного звена RAS (АПФ, ангиотензин II), так и увеличению субстратов для их взаимодействия с миокардом (увеличение числа рецепторов 1 типа к ангиотензину). Все это способствует гиперактивации тканевой RAS. Повышенная стимуляция рецепторов к АП 1 типа способствует локальному высвобождению катехоламинов из симпатических

терминалей, что может лежать в основе аритмогенеза. Кроме того, через активацию рецепторов к ангиотензину 1 типа также реализуются механизмы гипертрофии, апоптоза кардиомиоцитов, а также фиброза миокарда и оксидативного стресса, что также способствует усугублению электрической неомогенности сердца.

Заключение. Таким образом, полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы ассоциирован с различным течением АГ. При этом D-аллель гена ACE, C-аллель гена AT2R1, 4b-аллель гена синтазы оксида азота ассоциированы с неконтролируемой АГ. Наличие DD-полиморфизма гена ACE, CC-полиморфизма гена AT2R1 ассоциировано с нарушениями ритма сердца, которые чаще встречаются у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

1. *Бойцов С. А.* Молекулярная организация генов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин / С. А. Бойцов, Р. М. Линчак // Кардиология. – 2003. – № 43 (5). – С. 37–41.

2. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертензии / Г. А. Савиная [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 8. – С. 12–17.

3. Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / М. Д. Смиронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 77–84.

4. *Мазуров В. И.* Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / В. И. Мазуров, С. В. Столов, В. А. Якушева // Научно-практич. ревматол. – 2006. – № 4. – С. 28–34.

5. *Маколкин В. И.* Внутренние болезни : учебник / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1999. – 592 с.

6. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндо-

телиальной NO-синтазы / Л. В. Попова [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 4. – С. 32–35.

7. *Терещенко С. Н.* Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, Н. А. Джаниани, В. С. Моисеев // Терапевтический архив. – 2000. – № 72 (4). – С. 75–77.

8. *Яблучанский Н. И.* Наследственные факторы риска артериальной гипертензии / Н. И. Яблучанский, Е. Г. Даценко, И. Г. Крайз // Український кардіологічний журн. – 2004. – № 1. – С. 117–121.

9. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients / L. Kurland [et al.] // J. Hypertension. – 2001. – Vol. 19 (10). – P. 1783–1787.

10. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-Gonzalez [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 35.

11. Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension / T. Hannila-Handelberg [et al.] // BMC Med. Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 4–9.

12. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project / M. Castellano [et al.] // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21 (10). – P. 1853–1860.

13. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon [et al.] // Heart. – 2003. – Vol. 89 (3). – P. 321–325.

14. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A. Calhoun [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 1403–1419.

15. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan / J. R. Ortlepp [et al.] // European J. Pharmacology. – 2002. – Vol. 445 (1–2). – P. 151–152.

16. *Zhu S.* Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis / S. Zhu, Q. H Meng // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44 (3). – P. 282–284.

GENETICS PREDICTORS OF ELECTROPHYSIOLOGICAL ABNORMALITIES OF MIOCARDIUM IN PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION

V.I. Ruzov¹, N.V. Olezov¹, D.Y. Skvortsov², M.V. Krestjyaninov²

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Ulyanovsk Regional War Veterans Hospital*

Study of renin-angiotensin system (ACE, AT2R1) gene polymorphism in patients with different control of blood pressure showed the association of electrophysiological abnormalities severity with DD genotype ACE gene and CC genotype AT2R1 gene in patients with controlled and uncontrolled hypertension is associated with AC genotype C allele of the AT1P gene (including different grades arrhythmias).

Keywords: gene polymorphism, uncontrolled hypertension, angiotensin-converting enzyme, angitensin-1.