

Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Романова Т.А., Ческидова Н.Б.

# СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АКТИВНОСТЬ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И $\beta_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Национальный центр кардиологии и терапии  
им. академика М.М.Миррахимова при МЗ,  
Отделение артериальных гипертензий,  
г. Бишкек, Киргизия

## РЕЗЮМЕ:

**Цель исследования:** изучение состояния вегетативной нервной системы (ВНС), полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также внутриклеточного обмена кальция у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) с осложненным течением заболевания (при развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ишемического инсульта).

**Материалы и методы:** Обследовано 250 мужчин этнических кыргызов, страдающих ЭГ, среди них 180 больных, не имеющих в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, 70 пациентов, перенесших ишемический инсульт и 35 больных с ГЛЖ. Группа контроля - 19 здоровых лиц. Проводилось суточное мониторирование АД, эхокардиографическое и доплерэхокардиографическое исследование, дуплексное сканирование сонных артерий, активность кальциевых каналов, спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) с применением активного тилт-теста и определение полиморфизмов гена АПФ и  $\beta_2$ -адренорецепторов.

**Результаты:** У больных ЭГ при проведении тилт-теста наблюдается менее выраженный прирост LF-компонента по сравнению со здоровыми лицами, а при наличии осложнений ЭГ отмечается не возрастание, а, напротив, снижение мощности LF-колебаний. Выявлена гиперактивность АТФ/АДФ зависимых кальциевых каналов в тромбоцитах у больных ЭГ при развитии ГЛЖ.

## SUMMARY

**Objective:** to study the state of the autonomic nervous system (ANS), gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and  $\beta_2$ -adrenergic receptors, and intracellular calcium metabolism in patients with essential hypertension (EH) with a complicated course of the disease (left ventricular hypertrophy (LVH) and ischemic stroke).

**Materials and methods:** A total of 250 Kirgiz male with EH, among them 180 patients without stroke, 70 patients who had ischemic stroke and 35 patients with LVH were examined. Control group - 19 healthy peoples. It were performed daily blood pressure monitoring, echocardiography, duplex scanning of carotid arteries, the activity of calcium channels, spectral analysis of heart rate variability (HRV) during active tilt-test and genotyping on ACE and the  $\beta_2$ -adrenergic receptors.

**Results:** It was observed a significant reduction of HRV and decreased response of LF (low frequency) component to tilt-test in hypertensive patients, compared to control. Tilt-test in patients with complications of EH had shown inverse response of LF to orthostatic test. It was found hyperactivity of ATP/ADP dependent calcium channels in platelets in patients with EH during the development of LVH. Patients with Gln27Gln genotype in compare to other variants of Gln27Glu polymorphism of  $\beta_2$ -AR were characterized by increasing meanings of BP and its morning raises

Для больных ЭГ с Gln27Gln генотипом в отличие от больных, имеющих другие варианты гена  $\beta_2$ -адренорецепторов характерны более высокие уровни среднесуточных значений АД с ускоренным его подъемом в утренние часы. У больных ЭГ обнаружена ассоциация I/D полиморфизма гена АПФ с наличием ишемического инсульта. При этом носительство DD генотипа является независимым от нарушений суточной ритмики АД и толщины КИМ предиктором развития ишемического инсульта у больных ЭГ.

**Заключение:** Предложены некоторые возможные клинические и генетические предикторы осложненного течения ЭГ (ригидная реакция LF-компонента ВСР при проведении тилт-теста, наличие гиперактивности кальциевых каналов, носительство Gln27Gln генотипа  $\beta_2$ -адренорецепторов и I/D полиморфизма гена АПФ).

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, кальциевые каналы, гипертрофия левого желудочка, инсульт, гены.

which possibly may cause increasing of left ventricular mass in these patients. 3. Our data support an association between I/D polymorphism and stroke in patients with EH. Presence of DD genotype may be considered as independent from daily profile of BP and intima-media thickness predictor of ischemic stroke in patients with EH.

**Conclusion:** We propose several possible clinical and genetic predictors of complicated EH (rigid response of LF-component during tilt-test, the presence of hyperactivity calcium channel, carrier of Gln27Gln polymorphism of  $\beta_2$ -adrenergic receptors and I/D polymorphism of ACE gene).

**Key words:** essential hypertension, heart rate variability, calcium channels, left ventricular hypertrophy, stroke, genes.

## Контактная информация:

<b>Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна:</b>	Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, директор, д.м.н., профессор, тел. 996 312 662318;
<b>Полупанов Андрей Геннадьевич:</b>	Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение артериальных гипертензий, ведущий научный сотрудник, д.м.н., тел. 996 312 625679;
<b>Романова Татьяна Анатольевна:</b>	Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение артериальных гипертензий, заведующая отделением, д.м.н., тел. 996 312 665027;
<b>Ческидова Наталья Борисовна:</b>	Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение артериальных гипертензий, старший научный сотрудник, к.м.н., тел. 996 312 625679;
<b>Учреждение:</b>	Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение артериальных гипертензий.
<b>Ответственный за контакты:</b>	Романова Татьяна Анатольевна. Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, Тоголок-Молдо, 3, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение артериальных гипертензий Тел. 996 312 665027. E-mail: romanova_14@mail.ru

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) определяется ее высокой распространенностью, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжительность жизни населения. Известно, что длительно существующее повышенное артериальное давление (АД) приводит к поражению органов-мишеней: сердца, почек, сосудов, глаз; способствует развитию инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной и почечной недостаточности, кровоизлиянию в сетчатку глаза (1).

Установлено, что при так называемом естественном течении заболевания эссенциальная гипертензия (ЭГ) в 70% случаев может завершаться кардиальными осложнениями (2), ведущим компонентом которых является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ГЛЖ является самостоятельным риск-фактором развития сердечной недостаточности, острых форм коронарной болезни сердца, аритмий и внезапной смерти (3) и значительно ухудшает прогноз болезни (4).

Из других многочисленных осложнений ЭГ для Кыргызской Республики особенно актуальна проблема мозговых инсультов, поскольку эпидемиологическими исследованиями было показано, что кыргызы, страдающие АГ, более подвержены развитию мозгового инсульта, нежели европейцы. При этом согласно данным регионального бюро ВОЗ Кыргызстан по показателю смертности от мозгового инсульта занимает первое место в Евроазиатском регионе (88,7 на 100000 населения) (5).

Проведенные в последнее время эпидемиологические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что помимо гемодинамических факторов риска в возникновении развитии осложнений ЭГ существенную роль могут играть генетические факторы, нейрогуморальные воздействия, а также нарушения внутриклеточного обмена кальция (6).

Наиболее важными нейро-гуморальными системами, участвующими в развитии ЭГ и ее осложнений являются симпатoadреналовая (7) и ренин-ангиотензиновая (8) системы.

Признается, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет ключевую роль в развитии ЭГ и ее осложнений. Центральным звеном в этой системе является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который катализирует образование ангиотензина II (АII) - сильного вазоконстриктора и участвует в деградации брадикинина - сильного вазодилатора, т.е. пептидов, задействованных в регуляции сосудистого тонуса и пролиферации гладкомышечных и миокардиальных клеток. Кроме того,

тканевой АII является стимулятором различных ростовых факторов, вовлеченных в процесс гипертрофии и атерогенеза, а также активирует освобождение ингибитора активатора плазминогена, в результате чего блокируется фибринолиз и создаются условия для тромбообразования (9).

Не менее важная роль в развитии осложнений ЭГ принадлежит и симпатической нервной системе. В частности, продемонстрировано ее влияние на развитие гипертрофии миокарда, опосредованное стимуляцией  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов норадреналином (10). При этом Simpson P. et al. (11) по праву считают катехоламины основными «гормонами миокардиальной гипертрофии». Гиперактивность симпатической нервной системы при ЭГ помимо трофических эффектов сопровождается целым рядом негативных метаболических и реологических изменений, способствует закреплению и прогрессированию гипертензии, что, в конечном итоге, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (внезапная смерть, инфаркт миокарда и инсульт) (12).

Известно, что непосредственной причиной вазоконстрикции и повышения АД при ЭГ является увеличение концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудистой стенки (13). Так, рядом авторов (14) было показано, что в цитоплазме тромбоцитов, имеющих одинаковый тип кальциевых каналов с гладкомышечными клетками, повышена базальная концентрация ионов кальция, причем в части случаев это обусловлено гиперактивностью кальциевых каналов (15).

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение состояния вегетативной нервной системы (ВНС), полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также внутриклеточного обмена кальция у больных эссенциальной гипертензией с осложненным течением заболевания (при развитии ГЛЖ и ишемического инсульта).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 250 мужчин этнических кыргызов в возрасте 40-65 лет (средний возраст составил  $45,2 \pm 1,1$  лет), страдающих ЭГ. Диагноз ЭГ устанавливался на основании комплекса клинико-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ (1999). В зависимости от характера течения заболевания больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 180 больных ЭГ, не имеющих в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Во вторую группу были включены 70 пациентов, у которых

Таблица 1.

Показатели ( $M \pm \sigma$ ) вариабельности сердечного ритма в покое (фон) и при проведении тилт-теста у здоровых лиц и больных эссенциальной гипертензией.

Группы обследованных			LF, мс2	Прирост LF (%)	HF, мс2	LF/HF, ед.
Здоровые лица (n=16)		Фон	697,5±113,2	+86,1	422,9±75,8	2,34±0,36
		Тилт	1297,6±208,2***		191,2±35,6***	9,46±1,63***
I группа (n=19)	1-я подгр. (n=34)	Фон	460,8±69,4	+27,7 †	323,5±62,0	2,16±0,37
		Тилт	588,5±105,1		153,1±27,6***	5,45±1,36**
	2-я подгр. (n=13)	Фон	489,0±68,8	+14,7 †	211,8±27,1	2,57±0,34
		Тилт	561,3±97,5		89,7±13,3***	8,38±1,26***
	3-я подгр.	Фон	274,4±95,1	-27,3 ‡	119,1±43,8	3,77±1,17
		Тилт	199,2±66,4		33,7±11,0*	6,0±1,04*
II группа (n=13)		Фон	239,1±42,8	-34,0 ‡	153,1±40,5	3,72±1,30
		Тилт	159,0±30,1		52,5±16,7*	4,6±1,0

Примечание: \* - отличие показателя от его исходного значения достоверно ( $p < 0,05$ ), \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,0001$ ; † - достоверность различий показателей между группами больных ЭГ по сравнению со здоровыми лицами: † -  $p < 0,01$ , ‡ -  $p < 0,001$ .

течение заболевания осложнилось развитием ишемического инсульта, подтвержденного методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Из исследования исключались пациенты с коронарной болезнью сердца, перенесшие острый инфаркт миокарда, лица, имеющие признаки сердечной недостаточности II-IV ФК по NYHA, мерцательную аритмию, клапанные пороки сердца, сахарный диабет, черепно-мозговую травму в анамнезе, а также страдающие вторичными формами артериальной гипертензии. Контрольную группу составили 66 здоровых мужчин – этнических кыргызов, сопоставимых по возрасту.

Всем больным ЭГ по стандартным методикам проводилось суточное мониторирование АД (с помощью амбулаторного аппарата "Tonoport - IV" (фирмы "Marquette Hellige", Германия), эхокардиографическое и доплерэхокардиографическое исследование (аппарат Sequoia-512, фирмы "Acuson" (США), дуплексное сканирование сонных артерий (на аппарате Sequoia-512, фирмы "Acuson" (США) с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц) и определение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием пары олигонуклеотидных праймеров 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3' и 5'-GTGGCCATCACATTTCGTCAGAT-3'. Генотипирование по Gln27Glu полиморфизму гена  $\beta_2$ -адренорецепторов с использованием специфических праймеров 5'-CACCAATAGAAGCCATGC-3'

и 5'-ACAGCACATCAATGGAAGTCC-3' и последующей рестрикцией полученных ПЦР продуктов ферментом Fnu4HI выполнено у 190 больных ЭГ, из них: у 120 больных без ОНМК в анамнезе и 70 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Состояние вегетативной регуляции с использованием спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) (система холтеровского ЭКГ-мониторирования "Memoport 2000" (фирма "Hellige", Германия) до и после применения активного тилт-теста изучено у 82 больных (у 66 больных без ОНМК в анамнезе и 16 пациентов, перенесших ишемический инсульт). Анализировались короткие пятиминутные записи кардиоинтервалограмм. В статистический анализ вошли следующие спектральные параметры: мощность очень низких частот – VLF (0,0033-0,04 Гц), низких частот – LF (0,04-0,15 Гц), высоких частот – HF (0,15 – 0,40 Гц) и общая энергия под спектральной кривой – TP (0,0033-0,40 Гц). О балансе двух отделов вегетативной нервной системы судили по симпатопарасимпатическому индексу – LF/HF.

Активность кальциевых каналов оценивалась по величине прироста внутриклеточного кальция в тромбоцитах в ответ на стимуляцию АДФ в концентрации 10 мкМ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA и пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев  $\chi^2$ , Z, критерия Манна-Уитни, а также параме-



Таблица 2.

Активность АДФ-зависимых кальциевых каналов у здоровых людей и больных ЭГ с различной массой миокарда

Показатели	Здоровые	Пограничный ИММ	Явная ГЛЖ
Базальный $\text{Ca}^{2+}$ , нМ	96,4±7,9	123,4±5,6*	135,8±4,5*
Стимулированный $\text{Ca}^{2+}$ , нМ	213,4±10,7	238,5±16,6	404,1±10,1*°
Прирост стимулированного $\text{Ca}^{2+}$ , нМ	116,9±12,4	121,8±17,1	252,4±14,8*°

Примечания: ИММ-индекс массы миокарда, \* -  $p < 0,01$  по сравнению со здоровыми лицами; ° -  $p < 0,01$  по сравнению с больными ЭГ 1 подгруппы

трического t-критерия Стьюдента. Достоверность изменений показателей внутри групп при проведении тилт-теста оценивалась в случае нормального распределения показателей – с использованием парного t-критерия Стьюдента, в случае ассиметричного распределения показателей – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (W). Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции  $r$ . Для оценки прогностической значимости показателей ВСР применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние вегетативной регуляции у больных ЭГ при поражении органов-мишеней.

В группе больных с неосложненным течением заболевания с целью исследования взаимосвязи показателей ВСР с выраженностью миокардиального ремоделирования были выделены три подгруппы больных ЭГ. В первую подгруппу вошли 19 больных ЭГ с нормальной геометрией левого желудочка (индексированная масса миокарда (ИММ)  $< 94 \text{ г/м}^2$ ), во вторую подгруппу включены 34 пациента с пограничными значениями ИММ ( $94 \text{ г/м}^2 - 134 \text{ г/м}^2$ ). Третью подгруппу составили 13 пациентов с гипертрофией левого желудочка (ИММ  $> 134 \text{ г/м}^2$ ). Выделенные подгруппы больных не различались по возрасту, длительности заболевания и индексу массы тела (ИМТ).

Как следует из данных, представленных в табл.1, у больных ЭГ I группы по сравнению со здоровыми лицами в состоянии покоя по мере увеличения массы левого желудочка (ЛЖ) отмечается четкая тенденция к снижению мощности колебаний как симпатического, так и парасимпатического звеньев ВНС. При этом следует отметить, что более выраженная тенденция к подавлению

вариабельности сердечного ритма прослеживалась со стороны парасимпатического отдела у больных 2-й и 3-й подгрупп. Кроме того, на фоне снижения мощности парасимпатических влияний у больных 3-й подгруппы отмечалось относительное возрастание мощности очень низкочастотного компонента VLF%, что в целом указывает на наличие автономного дисбаланса ВНС у больных ЭГ с ГЛЖ.

При анализе состояния ВСР у больных ЭГ II группы, перенесших ишемический инсульт, было обращено внимание на значительное снижение мощности всех спектральных характеристик (TP, VLF, LF, HF) по сравнению с группой здоровых лиц. При сравнении показателей ВСР между больными ЭГ I и II групп было обнаружено, что показатели ВСР у больных ЭГ, перенесших ишемический инсульт оказались сходными с таковыми у пациентов 3-й подгруппы, имеющих ГЛЖ, и значительно отличались существенным снижением мощности как симпатических, так и парасимпатических модуляций от показателей ВСР у больных 1-й и 2-й подгрупп с нормальной и пограничной массой миокарда.

С целью изучения резервных возможностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у обследованных нами больных был проведен активный тилт-тест. Полученные результаты представлены в табл.1.

Как и следовало ожидать, в группе здоровых лиц под влиянием тилт-теста регистрировалось достоверное возрастание активности симпатических LF колебаний ( $p < 0,001$ ) и подавление мощности парасимпатических HF колебаний ( $p < 0,001$ ). В отличие от здоровых лиц, у больных ЭГ I группы по мере увеличения массы миокарда происходило прогрессивное подавление реакции симпатического компонента в ответ на процесс вертикализации (табл. 1). Так, у больных ЭГ с нормальной массой миокарда при проведении тилт-теста наблюдалось увеличение мощности LF-колебаний на 27,7%, а у пациентов с пограничной массой ми-

окарда – на 14,7%, что было существенно ниже в сравнении с группой здоровых лиц (86,1%,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно).

Качественно иной оказалась реакция симпатического спектра у больных ЭГ с осложненным течением заболевания. Так, у больных ЭГ с ГЛЖ и наличием ишемического инсульта тилт-тест приводил не к увеличению, а, напротив, к снижению мощности LF-компонента (-27,3% у больных с ГЛЖ и -34% у больных, перенесших инсульт).

Степень реагирования парасимпатического компонента (HF-колебаний) у больных ЭГ всех групп оказалась сопоставимой с таковой у здоровых лиц, благодаря чему во всех группах больных ЭГ отмечался прирост симпато-парасимпатического индекса (LF/HF).

#### **Активность кальциевых каналов у больных ЭГ с/без поражения органов-мишеней (развитие ГЛЖ).**

Активность кальциевых каналов в тромбоцитах, являющихся моделью гладкомышечных клеток изучена у 65 больных ЭГ. При этом все пациенты были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу включены 30 больных с пограничными значениями массы миокарда (индексированная масса миокарда (ИММ)  $94 \text{ г/м}^2 - 134 \text{ г/м}^2$ ), а во вторую подгруппу вошли 35 больных с явной ГЛЖ (ИММ  $> 134 \text{ г/м}^2$ ). Группой контроля служили здоровые лица, сопоставимые по возрасту.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, измерение базального уровня  $\text{Ca}^{++}$  показало достоверное различие между здоровыми лицами и больными ЭГ. А именно, у больных ЭГ регистрировались достоверно более высокие уровни концентрации базального кальция в тромбоцитах. В то же время по уровню концентрации базального  $\text{Ca}^{++}$  в тромбоцитах сравниваемые группы больных ЭГ между собой не различались.

Под действием индуктора (АДФ) во всех группах обследованных наблюдался рост концентрации  $\text{Ca}^{++}$  в цитоплазме тромбоцитов, за счет его поступления из внешней среды благодаря открытию АТФ/АДФ-зависимых кальциевых каналов. При этом у больных ЭГ с пограничной массой миокарда прирост уровня индуцированного кальция, составив  $121,8 \pm 17,1 \text{ нМ}$ , существенно не отличался от аналогичного показателя у здоровых людей ( $116,9 \pm 12,4 \text{ нМ}$ ,  $p > 0,05$ ). Напротив, у больных ЭГ с выраженной ГЛЖ под влиянием АДФ регистрировался значительный прирост концентрации кальция в цитоплазме тромбоцитов, величина которого достигнув  $252,4 \pm 14,4 \text{ нМ}$  ( $p < 0,01$ ), указывала на более высокую активность кальциевых каналов у

данной категории больных ЭГ.

#### **Взаимосвязь Gln27Glu полиморфизма гена $\beta_2$ -адренорецепторов и I/D полиморфизма гена АПФ с поражением органов-мишеней (сердца и головного мозга) у больных ЭГ.**

В предыдущих наших исследованиях была продемонстрирована ассоциация Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецепторов ( $\beta_2$ -АР) и I/D полиморфизма гена АПФ с наличием ЭГ (17,18). Поэтому нам представилось интересным исследовать влияние этих генетических факторов на развитие осложнений гипертензии.

Анализ показателей суточного мониторирования АД показал, что у больных ЭГ с Gln27Gln вариантом гена  $\beta_2$ -АР среднесуточные значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), составив  $143,1 \pm 1,2 \text{ мм рт.ст.}$  и  $95,3 \pm 1,4 \text{ мм рт.ст.}$  соответственно, оказались достоверно выше, чем у носителей Glu27-аллеля ( $135,2 \pm 2,1 \text{ мм рт.ст.}$  для САД,  $p < 0,01$  и  $90,2 \pm 1,8 \text{ мм рт.ст.}$  для ДАД,  $p < 0,04$ ). При этом скорость утреннего подъема САД достоверно различалась между группами с регистрацией более высоких значений у носителей Gln27Gln генотипа ( $15,5 \pm 1,3 \text{ мм рт.ст./ч.}$  против  $10,8 \pm 4,1 \text{ мм рт.ст./ч.}$  у носителей Glu27-аллеля,  $p < 0,02$ ), что, как известно, является неблагоприятным фактором, повышающим риск развития кардиальных и церебральных катастроф у больных ЭГ.

При анализе показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца по данным эхо- и доплерэхокардиографии было выявлено, что носители Gln27Gln генотипа имеют более выраженные признаки миокардиального ремоделирования по сравнению с больными, имеющими другие варианты Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -АР. Так, индекс массы миокарда у этих пациентов достигал  $103,0 \pm 2,6 \text{ г/м}^2$ , что значимо превышало аналогичный показатель у носителей Glu27-аллеля ( $96,7 \pm 1,8 \text{ г/м}^2$ ,  $p < 0,05$ ). При проведении многофакторного регрессионного анализа оказалось, что независимыми факторами риска возрастания массы миокарда у больных ЭГ явились: уровень САД ( $\beta = 0,38$ ,  $p < 0,006$ ), индекс массы тела ( $\beta = 0,26$ ,  $p < 0,008$ ), вариабельность САД ( $\beta = 0,15$ ,  $p < 0,02$ ), величина утреннего подъема САД ( $\beta = 0,14$ ,  $p < 0,001$ ) и относительная мощность очень низкочастотных колебаний ВСР (VLF%) ( $\beta = 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). Следовательно, влияние Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -АР на массу миокарда является опосредованным через действие гемодинамических факторов.

Что касается вопроса о взаимосвязи Gln27Glu полиморфизма гена  $\beta_2$ -АР с наличием ишеми-

ческого инсульта, то при сравнительной оценке частоты встречаемости аллелей и генотипов данного генетического полиморфизма у больных II ЭГ группы со здоровыми лицами и больными ЭГ I группы с неосложненным ишемическим инсультом течением заболевания существенных различий выявлено не было.

В отношении взаимосвязи I/D полиморфизма гена АПФ с поражением органов-мишеней у больных ЭГ были получены следующие результаты. Сравнительный анализ показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца по данным эхо- и доплерэхокардиографии с учетом I/D полиморфизма гена АПФ не выявил существенных различий между анализируемыми группами больных по размерам полости, толщине стенок и индексу массы миокарда левого желудочка у больных ЭГ с различными вариантами генотипа (II, ID и DD).

Проведенный нами анализ суточного профиля АД показал, что больные ЭГ с различными генотипами гена АПФ не отличались между собой по среднесуточным величинам систолического и диастолического АД, а также по уровню временного индекса. В то же время у носителей DD генотипа отмечалась достоверно более высокая вариабельность как систолического, так и диастолического АД по сравнению с носителями других генотипов. Так, вариабельность систолического АД у DD гомозигот составила  $17,2 \pm 3,5$  мм рт.ст. (против  $14,7 \pm 3,6$  мм рт.ст. у гетерозигот ID,  $p < 0,05$  и  $14,9 \pm 3,8$  мм рт.ст. у гомозигот II,  $p < 0,05$ ), а диастолического АД –  $14,7 \pm 2,6$  мм рт.ст. (против  $12,7 \pm 3,0$  мм рт.ст. у ID гетерозигот,  $p < 0,03$  и  $12,7 \pm 3,4$  мм рт.ст. у II гомозигот,  $p < 0,05$ ).

При оценке результатов дуплексного сканирования сонных артерий было выявлено, что у больных ЭГ с DD генотипом гена АПФ толщина комплекса «интима-медия» (КИМ) общей сонной артерии, достигнув  $0,59 \pm 0,08$  мм справа и  $0,58 \pm 0,10$  мм слева, значимо превалировала над величинами аналогичного показателя, характерного для больных, имеющих другие варианты гена АПФ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наличии более выраженных процессов сосудистого ремоделирования у данной категории больных ЭГ.

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов гена АПФ у больных ЭГ с/без ОНМК в анамнезе показал, что сравниваемые группы пациентов не различались между собой по частоте встречаемости II и ID генотипов гена АПФ, а также аллелей I и D. В то же время обратило внимание существенное различие между группами по частоте встречаемости DD генотипа гена АПФ. Так,

у больных ЭГ с наличием ишемического инсульта указанный генотип гена АПФ встречался в 2 раза чаще, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания (23,2% против 11,1%,  $p < 0,02$ ).

Проведенный многофакторный анализ показал, что одним из независимых факторов риска развития ишемического инсульта у больных ЭГ является наличие DD генотипа гена АПФ ( $\beta = 0,22$ ;  $p = 0,05$ ). Причем его влияние было значимым даже после учета показателей суточного мониторинга АД и данных дуплексного сканирования сонных артерий.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ЭГ при проведении тилт-теста наблюдается менее выраженный прирост низкочастотного LF-компонента по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на снижение у первых резервных возможностей симпатической регуляции системы кровообращения.

2. При наличии гипертрофии левого желудочка, а также после перенесенного ишемического инсульта у больных ЭГ отмечается качественно иная реакция симпатического компонента, заключающаяся не в возрастании, а, напротив, в снижении мощности низкочастотных LF-колебаний в ответ на проведение тилт-теста. При этом снижение LF модуляций во время ортопробы можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического признака, предрасполагающего к развитию кардиальных и церебральных осложнений у больных ЭГ.

3. У больных ЭГ с гиперактивностью кальциевых каналов определяется достоверно большая масса миокарда ЛЖ по сравнению с больными с неизменной активностью кальциевых каналов, указывая на наличие явной связи между состоянием кальциевых каналов и развитием ГЛЖ при ЭГ.

4. Для больных ЭГ с Gln27Gln генотипом в отличие от больных, имеющих другие варианты гена  $\beta_2$ -адренорецепторов, характерны более высокие уровни среднесуточных значений АД с ускоренным его подъемом в утренние часы, с чем, возможно, связано увеличение массы миокарда левого желудочка у этих пациентов.

5. У больных ЭГ обнаружена ассоциация I/D полиморфизма гена АПФ с наличием ишемического инсульта. При этом носительство DD генотипа является независимым от нарушений суточной ритмики АД и толщины КИМ предиктором развития ишемического инсульта у больных ЭГ, позволяя проводить отбор больных с высоким риском развития мозговых инсультов для про-

ведения адекватных профилактических вмешательств.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. JNC 7 Express. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.
2. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 2001; 141: 334-341.
3. Koren M., Richard B., Devereux M. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 345-352.
4. Levy D., Garrison R., Savage D. et al. Prognostic implications of echocardiographically – determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561-1566.
5. World Health Organization, Regional Office for Europe. European health for all databases (HFA-DB), 2006.
6. Kalmyrzaev B., Aldashev A., Khalmatov M., Polupanov A., Jumagulova A., Mamanova L., Wilkins M., Town M. A Genome-Wide Scan for Premature Hypertension Supports Linkage to Chromosome 2 in a Large Kyrgyz Family. *Hypertension* 2006; 48(5): 908-913.
7. Zee R.Y., Ridker P.M. et.al. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Circulation* 1999; 99: 340-343.
8. Squire I.B., Reid J.L. Interactions between renin-angiotensin system and autonomic nervous system. In Robertson JLS. *The Renin Angiotensin System*. London: Gower, 1993.
9. Grien K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; 87: 1816-1828.
10. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. In Mancina G edc. *Handbook of hypertension* 1997; 17: 628–673.
11. Simpson P.S., Kariya K., Karns L.R. et al. Adrenergic hormones and control of cardiac myocyte growth. *Mol. Cell. Biochem.* 1991; 104: 35–43.
12. Leineweber K. Beta-adrenergic receptor polymorphism in human cardiovascular disease. *Ann. Med.* 2004; 36: 64-69.
13. Duner E. et al. Intracellular free calcium abnormalities in fibroblasts from no-insulin dependent diabetic patients with without arterial hypertension. *Hypertension* 1997; 29(4): 1007-13.
14. Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В. Внутриклеточная концентрация свободного кальция в тромбоцитах: особенности, выявляемые при спонтанной гипертензии. *Кардиология* 1984; 4: 93-98.
15. Gruska S. et al. Prevalence of increased intracellular signal transduction in immortalized lymphoblasts from patients with arterial hypertension and normotensive subjects. *J of Hypertension* 1997; 15(1): 29-33.