

На правах рукописи

ЧУГУНОВА ДИАНА НАИЛЕВНА

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РАЗЛИЧНОЙ
СКОРОСТЬЮ ТРАНСМЕМБРАННОГО ИОНОТРАНСПОРТА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Хасанов Нияз Рустемович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Максимов Николай Иванович

доктор медицинских наук, профессор
Галяутдинов Геншат Саляхутдинович


Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «3» февраля 2012 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.034.03 при ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49б.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Г.Р. Хасанова

2012 А
768

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одна из крупнейших неинфекционных пандемий, охвативших «цивилизованный мир». Распространенность ГБ среди населения России достигает 39,5% (Шальнова С.А., 2006), среди населения Республики Татарстан, по результатам исследования «ЭПОХА-АГ» (2003 г.), составляет 32,4% (Агеев Ф.Т. и соавт., 2004). Особенностью течения заболевания часто является бессимптомность или малосимптомность, в связи с чем, она может быть не диагностирована, вплоть до развития таких «грозных» осложнений как мозговой инсульт и инфаркт миокарда, являющихся причиной летального исхода в 50% случаев у больных ГБ (Оганов Р.Г., 2002).

Большинством авторов ГБ обозначается как мультифакториальное заболевание. Г.Ф. Ланг в 1922 году писал, что в происхождении гипертонии, как правило, играет роль не один какой-либо определенный патогенетический фактор, а та или другая комбинация факторов. Важную роль в регуляции АД играет вегетативная нервная система (ВНС) (Вейн А.М., 1998, 2003). Возникновение дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС приводит к нарушению суточной variability артериального давления, в частности, к недостаточному его снижению в ночное время (суточный профиль типа non-dipper) (Тихонов П.П., 2007), являющемуся одним из предикторов формирования поражения органов-мишеней у больных ГБ (Волков В.С., 2000), повышения риска осложнений ГБ – инфаркта миокарда и мозгового инсульта (Imai Y., 1996), аритмий, развития хронической сердечной недостаточности и повышения смертности (Целуйко В.И., 2003). У определенной части больных гипертоническая болезнь ассоциирована с генетически детерминированным нарушением структуры и функции клеточных мембран (Постнов Ю.В., 1975), маркируемым большими величинами скорости Na^+Li^+ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита (Canessa M., 1980).

В последние годы во многих популяциях мира активно ведется изучение генетических основ развития артериальной гипертонии. Известно множество генов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в механизмах регуляции АД: это, прежде всего, гены компонентов ренин-ангиотензиновой системы, гены, кодирующие структуру бета-адренорецепторов, эндотелиальной NO-синтазы, и многие другие (Benjafeld A.V., 2000; Bengtsson K., 2001; Терещенко С.Н. и др. 2009). Однако изучение особенностей функционирования ВНС, ее роли в формировании суточного профиля АД у больных ГБ в контексте ассоциативности с генетическими детерминантами и скоростью НЛП в мембране эритроцита не проводилось.

Цель исследования:

Изучить характер вегетативной регуляции у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля артериального давления в ассоциации с полиморфными маркерами кандидатных генов и скоростью Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита.

Задачи:

1. Изучить особенности вегетативной регуляции у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля АД в диапазонах скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита.

2. Выявить ассоциации полиморфных маркеров генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, β_1 -адренорецептора и эндотелиальной NO-синтазы с суточным профилем АД у больных гипертонической болезнью.

3. Выявить ассоциации между полиморфизмом генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, β_1 -адренорецептора и эндотелиальной NO-синтазы и особенностями вегетативного реагирования у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля АД.

4. Изучить взаимосвязь суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью со скоростью Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита.

Достоверность результатов. Для получения достоверных результатов проведено достаточное количество исследований. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью табличного редактора Microsoft Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. Материал обработан методом вариационной статистики, принятым для определения достоверности в медицинских исследованиях. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней.

Для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента. Достоверность различий частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров оценивали с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (ОР) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Корреляционный анализ осуществляли при помощи методов непараметрических корреляций Спирмена и Гамма-корреляции. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Научная новизна:

1. Впервые выявлены особенности вегетативной регуляции у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля АД в ассоциации со скоростью Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита.

2. Выявлена ассоциация полиморфного маркера гена ангиотензинпревращающего фермента с суточным профилем АД у больных гипертонической болезнью, относящихся к татарскому этносу.

3. Впервые определены генетические маркеры нарушения вегетативного баланса у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями АД.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования свидетельствуют о генетической детерминированности механизмов регуляции АД у больных ГБ с различными суточными профилями АД. Показана роль функционального состояния клеточных мембран в формировании тех или иных вегетативных паттернов у больных ГБ с разной степенью ночного снижения АД. Выявлена ассоциация недостаточного ночного снижения АД с аллелем I и генотипом II гена ACE у больных ГБ, относящихся к татарскому этносу.

Показана необходимость введения молекулярно-генетического исследования I/D полиморфизма гена ACE и 4a/4b полиморфизма гена eNOS в комплекс обследования больных ГБ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Активность влияния надсегментарных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью с суточным профилем типа *dipper* убывает с увеличением скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита.

2. I/D полиморфизм гена ACE ассоциирован с типом суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью, относящихся к татарскому этносу.

3. Особенности вегетативного реагирования у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями АД ассоциированы с полиморфизмом M235T гена AGT, I/D полиморфизмом гена ACE и 4a/4b полиморфизмом гена eNOS.

Личный вклад диссертанта. Приведенные в диссертации данные получены при личном участии автора на всех этапах работы, в том числе автор осуществлял сбор анамнеза, объективное обследование, проводил забор крови и участвовал в проведении специальных методов исследования, в том числе ортостатической пробы. Автором лично проведены анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. Формулирование выводов, рекомендаций, положений, выносимых на защиту, также принадлежат лично автору.

Апробация работы. Основные результаты исследований докладывались на конкурсе «Молодые ученые» в рамках Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 2009 г.), XIV Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009 г.), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2010 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010 г.) и II-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Общий объем публикаций составил 1,3 у.п.л., в т.ч. авторский вклад – 0,8 у.п.л.

Реализация результатов работы. Результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического отделения городской клинической больницы №2 г. Казани. Материалы диссертации используются в педагогическом процессе при обучении студентов, интернов и ординаторов на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения; 3-х глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение; выводов; библиографического указателя. Список литературы состоит из 207 источников, среди которых 88 источников отечественной и 119 источников зарубежной литературы.

Текст диссертации изложен на 114 страницах машинописного текста. Работа проиллюстрирована 30 таблицами и 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Было обследовано 138 больных гипертонической болезнью I-II стадии, 1-2 степени, относящихся к татарскому этносу, из них 84 женщины и 54 мужчины, средний возраст больных составил $43 \pm 0,9$ лет. В качестве группы сравнения было обследовано 22 практически здоровых добровольца того же возраста (средний возраст $41 \pm 1,8$ года). Больные, имеющие вторичную АГ, а также страдающие сахарным диабетом и бронхиальной астмой, в исследование не включались.

Больным ГБ проводилось обследование, необходимое для исключения вторичных АГ. До начала проведения СМАД по стандартной методике (Горбунов В.М., 1997) и определения ВРС больным отменялись антигипертензивные препараты. Длительность отмены препарата зависела от периода его полувыведения и была индивидуальной у каждого больного.

Для определения суточного профиля АД рассчитывали показатель степени ночного снижения АД. Согласно степени ночного снижения АД больные были разделены на 4 группы: группа *dippers* (СНС АД 10-22%), группа *non-dippers* (СНС АД <10%), группа *over-dippers* (СНС АД > 22%) и группа *night-peakers* (СНС АД <0%).

Также оценивались среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического и диастолического АД. Для количественного определения нагрузки давлением исследовались индексы времени САД и ДАД. Вариабельность АД оценивалась по коэффициентам вариабельности САД и ДАД.

Для оценки функционального состояния ВНС определялись показатели ВРС. При анализе ВРС использовали параметры, рекомендованные Комитетом экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (1996 г.).

Оценивались следующие компоненты спектра: показатели высокочастотной части спектра (HF) в диапазоне 0,15 – 0,4 Гц, отражающие интенсивность парасимпатических влияний, показатели низкочастотной части спектра (LF) в диапазоне 0,04 – 0,15 Гц, указывающие на выраженность симпатических влияний, и показатели очень низкочастотной части спектра (VLF) в диапазоне 0,003 – 0,04 Гц, природа которых, по одним данным, связана с гуморальными влияниями (Вейн А.М., 1998, 2003), по другим, с состоянием надсегментарных механизмов регуляции сердечного ритма (Хаспекова Н.Б., 1996), индекс централизации (симпато-вагусное отношение) – LF/HF, отражающий характер симпато-парасимпатического взаимодействия (Михайлов В.М., 2002).

При анализе данных ВРС в положении лежа, дающих информацию об исходном вегетативном тоне, был использован подход Н.Б. Хаспековой (1996 г.), который позволяет оценивать состояние сегментарных (LF, HF) и надсегментарных (VLF) механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма. Согласно данной методике, измерение LF- HF- и VLF-компонентов проводилось как в абсолютных (ms^2), так и в относительных (%) единицах. При этом показатель общей мощности спектра принимался за 100%, и процентный вклад каждой из трех колебательных составляющих вычислялся по формуле (например, для HF): $HF\% = HF/общая\ мощность \times 100\%$.

Критерии оценки исходного вегетативного тонуса:

LF > VLF < HF – ненапряженный вегетативный баланс;

VLF > LF < HF – напряженный вегетативный баланс;

VLF > HF < LF – симпатикотония;

LF < VLF > HF – относительная ваготония.

Для интерпретации результатов ортостатической пробы и оценки реактивности парасимпатического и симпатического отделов ВНС анализировали

лась динамика показателей спектральной мощности ВРС как в абсолютных единицах, так и по вкладу частот спектра в общую мощность спектра. В зависимости от степени изменения мощности низкочастотной составляющей спектра вегетативную реактивность оценивали как симпатикотоническую (адаптивная реакция), гиперсимпатикотоническую и асимпатикотоническую (дезадаптивные типы ВР). Гиперсимпатикотонический тип реактивности у обследованных больных не встречался. При однонаправленном изменении величин низкочастотной и высокочастотной составляющих спектра делали заключение о синергии отделов ВНС, при разнонаправленном – о диссинергии (Вейн А.М., 1998, 2003).

Идентификация аллелей полиморфных маркеров проводилась методом ПЦР по стандартной методике в Институте молекулярной генетики РАН г. Москва (зав. лабораторией – профессор П.А. Сломинский).

Функциональное состояние клеточных мембран оценивали по скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита, определяемой по методу М. Canessa с соавт. (1980). Метод заключается в измерении обмена внутриклеточного лития, в «загруженных» этим ионом клетках, на внеклеточный натрий и магний из среды инкубации. Кинетику выхода лития из клеток регистрировали методом атомной абсорбционной спектроскопии в эмиссионном режиме. Исследования проводили в лаборатории клеточных мембран кафедры пропедевтики внутренних болезней КГМУ (зав. кафедрой – профессор В.Н. Ослопов) и в лаборатории спектроскопии кафедры медицинской и биологической физики КГМУ (зав. кафедрой – академик РАН, профессор Е.Е. Никольский*).

Для группировки больных по скорости НЛП использовали квартильный (квартильный) анализ. Границы квартилей популяционного распределения величин скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта для русско-татарской популяции были определены В.Н. Ослоповым (1995 г.).

I квартиль – скорость НЛП до 204 мкмоль $\text{Li}/\text{л}$ кл./час

II квартиль – скорость НЛП 204-271 мкмоль $\text{Li}/\text{л}$ кл./час

III квартиль – скорость НЛП 272-345 мкмоль $\text{Li}/\text{л}$ кл./час

IV квартиль – скорость НЛП более 345 мкмоль $\text{Li}/\text{л}$ кл./час.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая клиническая характеристика больных.

Среди обследованных больных ГБ у 81 была I стадия и у 57 – II стадия

*Выражаю глубокую благодарность заведующему кафедрой медицинской и биологической физики КГМУ академику РАН, проф. Е.Е. Никольскому за возможность проведения заключительной части исследования скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта – атомной абсорбционной спектроскопии

заболевания, у 75 больных была 1 степень АГ и у 63 – 2 степень АГ. Средняя длительность течения ГБ составила $9,04 \pm 1,2$ года. Среди больных было 84 женщины (60%), средний возраст – $43,9 \pm 1,2$ года и 54 мужчины (40%), средний возраст – $43,9 \pm 1,5$ лет, средняя длительность заболевания у женщин – $9,03 \pm 1,02$ лет, у мужчин – $9,06 \pm 0,76$ лет. У 63 (45,6%) больных был низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, у 55 (39,8%) больных – умеренный и у 20 (14,9%) больных – высокий. Больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений среди обследованных не было.

Основными жалобами у больных ГБ были следующие: головные боли – 85,5%, головокружение – 15,9%, носовые кровотечения – 4,3%, боли в области сердца – 6%, сердцебиение – 7,2%, быстрая утомляемость – 16,7%, плохой сон – 16,7%, плохая переносимость жары, духоты и транспорта – 26,8%, нарушение потоотделения – 5,8%, эмоциональная лабильность – 7,2%, ощущение нехватки воздуха – 10,1%, ощущение «остановки сердца» – 9,4%. У 5% больных ГБ жалобы отсутствовали.

Антигипертензивную терапию до начала обследования получали 32% больных, 81% из них получали 1 препарат, 17% – 2 препарата, 1% – 3 и более препаратов, 78% больных получали ингибитор АПФ, 13% – бета-адреноблокатор, 7% – антагонист кальция, 2% – другой препарат.

Среднее систолическое АД, по данным СМАД, у больных составило $139,5 \pm 5,6$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД по данным СМАД – $106,3 \pm 2,3$ мм рт. ст., средняя ЧСС – $75,1 \pm 4,3$ в минуту, средний индекс массы тела $24,1 \pm 0,5$ кг/м², средний уровень глюкозы в крови – $4,95 \pm 1,2$ ммоль/л, средний уровень общего холестерина в крови – $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, средний уровень креатинина в крови – $81 \pm 2,4$ мкмоль/л, средний уровень азота мочевины в крови – $6,13 \pm 2,8$ ммоль/л.

Особенности вегетативной реактивности у больных гипертонической болезнью

Проводилось сравнение показателей ВРС в покое в группах больных ГБ и здоровых. У больных ГБ уровень мощности спектра в диапазонах VLF и HF оказались достоверно ниже, чем в группе сравнения (697 ± 67 мс² и 1086 ± 209 мс²; $p=0,02$ и 115 ± 13 мс² и 193 ± 34 мс²; $p=0,01$ соответственно), что свидетельствует об исходном снижении тонуса парасимпатического отдела ВНС и надсегментарных влияний.

Среди всех обследуемых 95 больным было проведено суточное мониторирование АД. Согласно степени ночного снижения АД все больные были разделены на 4 группы: группа «dipper» – 49 больных, группа «non-dipper» – 30 больных, группа «over-dipper» – 7 больных, суточный профиль «night-

peaker» имел лишь 1 больной. Так как группа больных с суточным профилем АД типа «over-dipper» насчитывала 7 больных, а с тип «night-peaker» выявлен у 1 больного, статистический анализ данных, полученных у этих пациентов не проводился.

На следующем этапе больные с различными суточными профилями АД были разделены по уровню исходного вегетативного тонуса, при этом достоверных различий в распределении ИВТ между сравниваемыми группами не выявлено.

При сравнении показателей ВРС в покое у больных ГБ в зависимости от суточного профиля АД и у здоровых установлено, что значение мощности LF составляющей спектра в покое у больных ГБ с суточным профилем АД типа dipper оказалось достоверно ниже по сравнению с группой сравнения (227 ± 39 мс^2 и 441 ± 65 мс^2 ; $p=0,003$), что указывает на исходное снижение тонуса симпатического отдела ВНС у больных ГБ с суточным профилем АД типа dipper. Также выявлен достоверно более низкий уровень мощности HF составляющей спектра у больных с недостаточным ночным снижением АД по сравнению со здоровыми (104 ± 21 мс^2 и 193 ± 34 мс^2 ; $p=0,039$), что отражает исходное снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС у больных ГБ с суточным профилем типа non-dipper (табл. 1).

Таблица 1.
Показатели спектрального анализа ВРС в состоянии покоя в обследованных группах (в мс^2)

Показатели спектрального анализа ВРС	Больные ГБ с суточным профилем типа dipper (n=49)	Больные ГБ с суточным профилем типа non-dipper (n=38)	Здоровые (n=22)
VLF	827 ± 121	608 ± 110	1086 ± 209
LF	277 ± 39	$278 \pm 46^*$	441 ± 65
HF	131 ± 24	$104 \pm 21^{**}$	193 ± 34
LF/HF	$2,1 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$
Общая мощность	1480 ± 265	1104 ± 216	1129 ± 245

Примечание: * $p < 0,005$, ** $p < 0,05$, p – достоверность различий с показателями здоровых

При проведении ортостатической пробы у 36% здоровых испытуемых наблюдалась «нормальная» симпатикотоническая реакция в виде увеличения мощности волн в диапазоне LF на первой минуте после перехода из горизонтального положения в вертикальное, как показатель увеличения симпатического влияния вегетативной нервной системы, в то время как значение других показателей спектра снижалось.

У 58% больных с суточным профилем типа non-dipper и 64% здоровых испытуемых встречался асимпатикотонический, дезадаптивный тип реактив-

ности с одновременным снижением мощности волн как в диапазоне LF, так и HF. У больных с суточным профилем типа *dipper* симпатикотонический и асимпатикотонический типы реактивности встречались с одинаковой частотой.

При проведении корреляционного анализа методом ранговой корреляции Спирмена у больных ГБ в целом выявлена корреляционная связь величины мощности волн в диапазоне LF в покое с индексом САД ночью ($r=0,361$, $p=0,028$), что подтверждает важную роль вегетативного паттерна в регуляции АД в течение суток и хорошо сочетается с литературными данными: К примеру, обнаружена взаимосвязь симпато-вагусного индекса и индексов «нагрузки давлением» у больных гипертонической болезнью разных возрастных групп (Лышова О.В., 2000; Бойцов С.А., 2009), а также параметров, отражающих напряжение парасимпатического отдела ВНС, и уровня диастолического АД ночью (Казанцева Л.С., 2003).

Анализ вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями артериального давления и скоростью Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита

При анализе средних величин скорости НЛП в мембране эритроцита у больных с различными суточными профилями АД достоверных различий выявлено не было. Среднее значение скорости НЛП в мембране эритроцита в группе больных с суточным профилем типа *dipper* составило 299 ± 18 мкмоль Li^+ /л клеток в час, в группе больных *non-dipper* – 329 ± 31 мкмоль Li^+ /л клеток в час. Для более полного анализа полученных данных был применен квартильный анализ.

Из всех обследованных 125 больным ГБ и 20 здоровым испытуемым было проведено определение скорости НЛП в мембране эритроцита.

В соответствии со скоростью Na^+ - Li^+ -противотранспорта больные ГБ были отнесены к четырем квартилям: I квартиль – 25 больных, II квартиль – 34 больных, III квартиль – 23 больных, IV квартиль – 43 больных.

В группе здоровых наблюдалось следующее распределение обследованных в квартили скорости НЛП: I квартиль – 4 человека, II квартиль – 2 человека, III квартиль – 10 человек, IV квартиль – 4 человека.

При анализе распределения больных ГБ в квартилях скорости НЛП в мембране эритроцита достоверных различий не обнаружено. Частота распределения больных по квартилям в зависимости от гендерной принадлежности также не различалась.

Следующим этапом исследования было изучение особенностей состояния вегетативной нервной системы у больных ГБ разных квартилей скорости НЛП в мембране эритроцита.

При сравнении показателей ВРС в покое у больных ГБ с различной скоростью НЛП выявлено следующее: мощность VLF составляющей спектра была достоверно выше у больных ГБ в I и III квартилях по сравнению со II и IV квартилями скорости НЛП ($924 \pm 240 \text{ мс}^2$ и $492 \pm 90 \text{ мс}^2$; $p=0,007$ и $1124 \pm 232 \text{ мс}^2$ и $525 \pm 81 \text{ мс}^2$; $p=0,0009$ соответственно).

Схожие данные получены и в группе здоровых. Однако достоверных различий в фоновых показателях ВРС у здоровых различных квартилей НЛП не выявлено (мощность VLF у испытуемых I квартиля – $1190 \pm 454 \text{ мс}^2$, II квартиля – $991 \pm 247 \text{ мс}^2$, III квартиля – $1126 \pm 329 \text{ мс}^2$, IV квартиля – $930 \pm 416 \text{ мс}^2$).

Далее проводилось изучение особенностей variability ритма сердца у больных ГБ с различными суточными профилями АД. Распределение больных с различными суточными профилями АД по квартилям скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита было равнозначным.

При анализе ИВТ у пациентов с различными суточными профилями АД в квартилях скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -противотранспорта достоверных различий между группами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа методом ранговой корреляции Спирмена у больных ГБ с суточным профилем типа *дipper* была выявлена обратная корреляция средней степени между скоростью НЛП в мембране эритроцита и уровнем мощности в диапазоне VLF ($r=-0,52$, $p<0,05$) (рис. 1).

У больных ГБ с недостаточным ночным снижением АД максимальные значения мощностей спектра наблюдались в III квартиле ($1049 \pm 343 \text{ мс}^2$), также наблюдалась тенденция к увеличению мощности LF с увеличением скорости НЛП в мембране эритроцита (I квартиль – $70 \pm 41 \text{ мс}^2$, II квартиль – $121 \pm 31 \text{ мс}^2$, III квартиль – $345 \pm 128 \text{ мс}^2$, IV квартиль – $421 \pm 15 \text{ мс}^2$), не достигшая уровня статистической достоверности.

При анализе исходного уровня симпато-вагусного индекса в группах больных ГБ с различными суточными профилями АД и у здоровых достоверных различий обнаружено не было.

При проведении функциональной нагрузки в виде ортостатической пробы выявлено, что у больных с суточным профилем типа *дipper* II и IV квартилей НЛП частота встречаемости симпатикотонической реакции в ответ на ортотест выше, чем у больных тех же квартилей скорости НЛП с суточным профилем АД типа *non-dipper*, однако данная тенденция не достигла уровня статистической достоверности. У больных с суточным профилем типа

non-dipper II и IV кватриля НЛП и у больных с суточным профилем типа dipper I кватриля скорости НЛП чаще встречалась асимпатикотоническая реакция в ответ на ортопробу, однако данная тенденция не достигла уровня статистической достоверности.

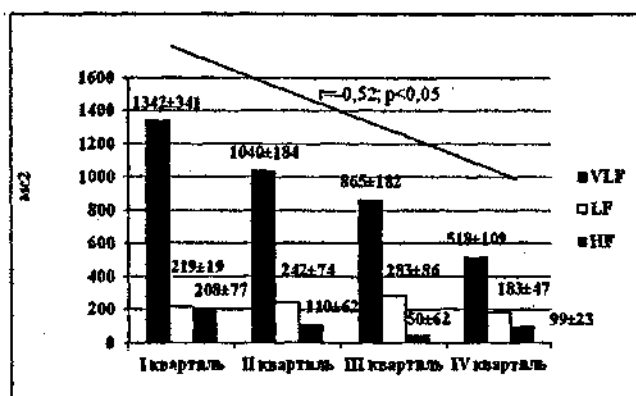


Рис. 1. Мощность частот спектра ВРС в покое у больных ГБ с суточным профилем типа dipper различных кватрилей скорости НЛП в мембране эритроцита

Учитывая равномерное распределение больных в кватрилях скорости НЛП, можно предположить, что установленная закономерность обусловлена влиянием функционального состояния клеточных мембран на уровень активности надсегментарных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. По всей видимости, различные вегетативные паттерны, фенотипически маркируются различной скоростью НЛП. Данное предположение косвенно подтверждается результатами гистологического исследования материалов вегетативных структур сердца больных, страдавших ГБ и имевших высокую скорость НЛП, при котором были выявлены дистрофические изменения на уровне ганглиев и синапсом, вызванные усилением и последующим истощением симпатических влияний (Кравцов Г.М., 1983; Швалев В.Н., 2001).

Анализ вегетативной реактивности у больных гипертонической болезнью – носителей различных полиморфных маркеров генов-кандидатов

При сравнении распределения типа исходного вегетативного тонуса в группах больных ГБ с различными суточными профилями АД достоверной разницы не обнаружено. При анализе показателей ВРС в покое у больных ГБ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов достоверных различий в величине мощности компонентов спектра также не выявлено.

При проведении ортостатической пробы у больных ГБ в целом носителей генотипа ТТ гена АГТ частота встречаемости симпатикотонической реакции в ответ на ортопробу была достоверно выше, чем асимпатикотонической реакции (0,8 и 0,2 соответственно, $p=0,031$).

Таким образом, нами обнаружены различия в типе вегетативной реактивности в зависимости от полиморфизма гена ангиотензиногена. Влияние изначальной разнородности групп по функциональному состоянию нервной системы было исключено, так как группы были статистически равнозначны по уровню исходного вегетативного тонуса.

Анализ полиморфизмов генов-кандидатов у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля артериального давления

При анализе распределения частот аллелей и генотипов генов-кандидатов было выявлено, что наблюдаемое распределение частот их встречаемости в группе больных ГБ в целом, а также в группах больных с суточными профилями АД типа *dipper* и *non-dipper* соответствовало теоретически ожидаемому по закону Харди-Вайнберга.

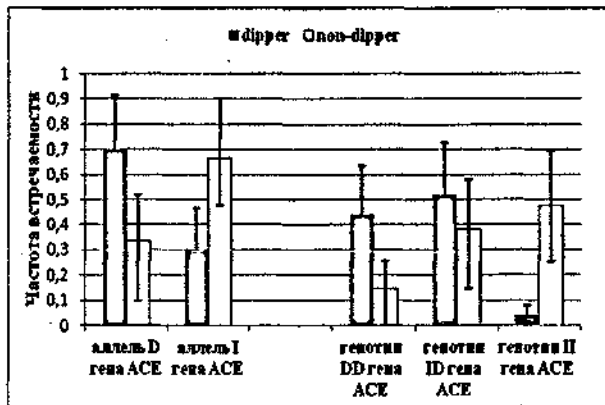


Рис. 2. Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей гена ACE у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля артериального давления

В группе больных ГБ с суточным профилем АД типа *dipper* выявлена достоверно большая частота встречаемости аллеля D гена ACE, чем у больных с суточным профилем типа *non-dipper* (0,66 и 0,30 соответственно, $p=0,016$; $OR=2,23$, ДИ 1,14 - 4,57). Также у больных ГБ с суточным профилем АД типа *dipper* наблюдается большее число носителей генотипа DD, хотя данный тен-

денция не достигает статистической значимости (рис. 2). В группе больных с суточным профилем типа non-dipper, напротив, отмечается достоверно большая встречаемость аллеля I (0,70 и 0,34 соответственно, $p=0,016$; OR=2,28, ДИ 1,14 - 4,57) и генотипа II гена ACE (0,48 и 0,04 соответственно, $p=0,001$; OR=11,90, ДИ 1,65 - 85,54).

Однако по данным литературы в украинской популяции у больных ГБ с суточным профилем типа non-dipper чаще встречался генотип DD гена ACE (Зотов Д.Д., 2005). Различия в полученных результатах могут быть связаны с генетическими особенностями различных по этническому составу групп исследованных больных. Таким образом, у больных ГБ, относящихся к татарскому этносу, недостаточное ночное снижение АД ассоциировано с аллелем I и генотипом II гена ACE, а носительство аллеля D, напротив, в 2 раза снижает вероятность развития суточного профиля АД типа non-dipper.

Анализ вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями артериального давления в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

При проведении корреляционного анализа показателей ВРС и СМАД с полиморфизмом генов-кандидатов у больных ГБ обнаружена корреляция индекса САД днем с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы ($r=-0,48$, $p<0,005$). При этом более продолжительная систолическая гипертензия днем характерна для носителей генотипа 4b/4b гена eNOS по сравнению с носителями генотипа 4a/4b ($51,9\pm 4,47$ и $29,2\pm 9,2$ соответственно, $p=0,04$). Также обнаружена корреляция уровня САД с величинами мощности волн в диапазоне LF и VLF ($r=-0,37$, $p<0,005$ и $r=-0,36$, $p<0,005$, соответственно) и корреляция мощности волн в диапазоне VLF с 4a/4b полиморфизмом гена eNOS ($r=-0,56$, $p<0,005$).

Корреляционный анализ показателей ВРС в покое с полиморфизмом генов-кандидатов у больных ГБ с различными суточными профилями АД показал следующее: величина мощности очень низкочастотной части спектра, как у больных с суточным профилем АД типа dipper, так и non-dipper, коррелирует (Gamma-корреляция) с 4a/4b полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы ($r=0,56$, $p=0,018$ и $r=0,92$, $p=0,016$ соответственно). При этом 4a/4b полиморфизм гена eNOS коррелирует с длительностью систолической и диастолической гипертензии, как в группе «dipper», так и «non-dipper» (табл. 2, 3).

Обнаружена корреляция G49S полиморфизма гена ADRB1 с симпатовагусным индексом у больных с суточным профилем АД типа dipper ($r=0,80$, $p=0,018$), которая отсутствует у больных с суточным профилем АД типа non-dipper (табл. 2).

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции некоторых показателей variability ритма сердца и суточного мониторирования артериального давления с полиморфизмом генов-кандидатов у больных с суточным профилем артериального давления типа dipper

Ген	Показатель	Коэффициент корреляции (Gamma корреляция)	p
AGT	VLF на 1 минуте	0,61	0,004
AGT	Вар ДАД ночью	-0,57	0,016
eNOS	VLF в покое	0,56	0,018
eNOS	ДАД минимальное	-0,50	0,030
eNOS	Индекс САД ночью	-0,53	0,020
eNOS	Индекс ДАД днем	-0,49	0,035
eNOS	Индекс САД ночью	-0,52	0,033
eNOS	Индекс ДАД ночью	-0,47	0,049
eNOS	Вариабельность САД ночью	-0,85	0,0004
ACE	LF на 1 минуте	-0,51	0,011
ACE	LF/HF на 1 минуте	0,44	0,037
ACE	Индекс ДАД днем	-0,47	0,046
ACE	Вариабельность ДАД днем	-0,45	0,04
ADRB1	LF/HF в покое	0,80	0,018

Таблица 3.

Коэффициенты корреляции некоторых показателей variability ритма сердца и суточного мониторирования артериального давления с полиморфизмом генов-кандидатов у больных с суточным профилем артериального давления типа non-dipper

Ген	Показатель	Коэффициент корреляции (Gamma корреляция)	p
AGT	LF/HF в покое	-0,47	0,037
AGT	Вариабельность САД днем	-0,55	0,010
AGT	Вариабельность ДАД днем	-0,62	0,004
eNOS	LF/HF в покое	-0,84	0,03
eNOS	VLF в покое	0,92	0,016
eNOS	LF/HF 1 минуте	-1,0	0,008
eNOS	ДАД минимальное	-0,6	0,004
eNOS	Индекс ДАД днем	-0,80	0,001
eNOS	Индекс САД ночью	-0,54	0,009
eNOS	Индекс ДАД ночью	-0,61	0,014
ACE	HF в покое	-0,54	0,021
ACE	HF 1 минуте	-0,63	0,004
ACE	Вариабельность САД днем	-0,43	0,043

В то же время у больных с недостаточным ночным снижением АД выявлена корреляция величины мощности HF с I/D полиморфизмом гена ACE ($r=0,54$; $p=0,021$), тогда как у больных с нормальным ночным снижением АД этот полиморфизм коррелирует с величиной мощности LF ($r=0,51$, $p=0,011$) (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа полиморфизма генов-кандидатов с показателями суточного мониторинга АД были обнаружены существенные различия между больными с суточным профилем АД типа dipper и non-dipper. Так, полиморфизм гена AGT у больных ГБ с суточным профилем АД типа dipper коррелирует с вариабельностью АД ночью ($r=0,57$, $p=0,016$), а у больных с суточным профилем АД типа non-dipper – с вариабельностью АД днем ($r=0,62$, $p=0,004$). I/D полиморфизм гена ACE у больных ГБ с нормальным ночным снижением АД коррелирует с вариабельностью диастолического АД ($r=0,450$, $p=0,04$), а у больных с недостаточным ночным снижением АД – с вариабельностью систолического АД ($r=0,43$, $p=0,043$) (табл. 2, 3).

При проведении функциональной нагрузки в виде ортостатической пробы в группах больных с различными суточными профилями АД в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов установлено, что у носителей MM генотипа гена AGT и ID генотипа гена ACE с суточным профилем типа dipper частота встречаемости симпатикотонического типа вегетативной реактивности достоверно выше по сравнению с больными с суточным профилем типа non-dipper, носителями тех же генотипов (0,75 и 0,0, $p=0,033$; 0,71 и 0,0, $p=0,045$ соответственно).

Итак, полученные данные подтверждают наличие генетически обусловленных различий в характере вегетативной регуляции у больных ГБ с различными суточными профилями АД. Больные с суточным профилем АД типа dipper в большинстве своем склонны к нормальной реакции на ортопробу, в то время как больные с суточным профилем типа non-dipper реагируют снижением активности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, что может быть обусловлено истощением регуляторных систем. Учитывая полученные данные об ассоциации исходного вегетативного статуса с соответствующими полиморфными маркерами генов AGT и ACE у больных с различными суточными профилями АД, можно заключить, что степень ночного снижения АД является фенотипическим проявлением реализации генетических механизмов в системе РААС, ответственных за регуляцию АД. В то же время стоит отметить важную роль состояния ионотранспортной активности клеточных мембран в формировании функционального состояния вегетативной нервной системы у больных ГБ с различными суточными профилями АД.

Выводы:

1. Уровень мощности волн очень низкочастотного компонента спектра у больных гипертонической болезнью с нормальным ночным снижением АД обратно коррелирует со скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита.

2. Недостаточное ночное снижение АД у больных гипертонической болезнью, относящихся к татарскому этносу, ассоциировано с аллелем I и генотипом II гена ACE, носительство аллеля D снижает вероятность развития суточного профиля типа non-dipper.

3. Индекс САД в дневное время ассоциирован с 4a/4b полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы. Продолжительная систолическая гипертензия в дневное время характерна для носителей 4b/4b генотипа гена eNOS.

4. Наибольшая адаптивность в вегетативной реактивности выявлена у больных с суточным профилем dipper носителей ID генотипа гена ACE и гомозигот по алелю M гена AGT.

5. Скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у больных с различными типами суточного профиля АД не различается.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проведение молекулярно-генетического исследования с идентификацией 4a/4b полиморфизма гена eNOS в комплексе обследования больных ГБ. Рекомендовано выделение больных ГБ – носителей генотипа 4b/4b гена eNOS в группу риска по более продолжительной систолической гипертензии в дневное время.

2. Рекомендуется определение полиморфного маркера I/D гена ACE у больных ГБ с целью формирования группы риска по развитию суточного профиля АД типа non-dipper и своевременного проведения мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Чугунова, Д.Н. Особенности вегетативной реактивности у больных гипертонической болезнью с различными типами суточного профиля артериального давления в зависимости от полиморфизма генов ABCA1, ACE, ADRB1, ANG / Д.Н. Чугунова // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине».- Казань.- 2009.- С.126-127.

2. Чугунова, Д.Н. Особенности регуляторных механизмов первой системы в формировании сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с различными типами суточного профиля артериального давления и различ-

ными диапазонами скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита / Д.Н. Чугунова, Н.Р. Хасанов, В.Н. Ослопов // Материалы всероссийской конференция «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2009».- Москва.- 2009.- С.13.

3. Чугунова, Д.Н. Вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями АД в диапазонах скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита / Д.Н. Чугунова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов Москва.- 2009.- С.388.

4. Чугунова, Д.Н. Вегетативная реактивность и генетический полиморфизм у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями АД / Д.Н. Чугунова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.- Москва.- 2009.- С.388.

5. Чугунова, Д.Н. Генетические ассоциации суточного профиля артериального давления при гипертонической болезни / Д.Н. Чугунова, Н.Р. Хасанов, В.Н. Ослопов // Материалы II-й Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке».- Казань.- 2010.- С.56-57.

6. Чугунова, Д.Н. Вариабельность сердечного ритма и генетический полиморфизм у больных гипертонической болезнью с различными суточными профилями АД / Д.Н. Чугунова, Н.Р. Хасанов, В.Н. Ослопов, Р. И. Хисматуллина, Р.Х. Абдуллина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.- Москва.- 2010.- С.353.

7. Хасанова, Д.Р. Некоторые ассоциации суточного профиля артериального давления при гипертонической болезни / Д.Р. Хасанова, Н.Р. Хасанов, Д.Н. Чугунова и др. // Врач.- 2009.- №3.- С.63-66.

8. Хасанов, Н.Р. Особенности вегетативного реагирования у больных гипертонической болезнью с различным суточным профилем артериального давления в ассоциации со скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта в эритроцитах / Н.Р. Хасанов, В.Н. Ослопов, Д.Н. Чугунова // «Неврологический вестник» (Журнал имени В.М. Бехтерева).- 2010.- Том. XLII.-№2.-С.28-33.

9. Хасанов, Н.Р. Мембранные аспекты вегетативного реагирования у больных артериальной гипертензией с различными суточными профилями артериального давления / Н.Р. Хасанов, Д.Р. Хасанова, В.Н. Ослопов, Д.Н. Чугунова // Медицинский рецензируемый журнал «Фармака».- 2010.- № 12.-С. 72-75.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВНС – вегетативная нервная система
ВР – вегетативная реактивность
ВРС – вариабельность ритма сердца
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВТ – исходный вегетативный тонус
НЛН – Na^+ - Li^+ -противотранспорт
ОР – относительный риск
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СНС АД – степень ночного снижения артериального давления
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма

Отпечатано ООО «Тайп»
420012, г. Казань, ул. Булterова, 30а
ОГРН 1021602842447

Тираж 100 экз. Формат 60×84 1/16.
Усл. п.л. 1,5

Бумага – офсетная. Печать – ризография.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

100

2012A

768

12-768