

Эффективность использования лозартана и эналаприла у больных гипертонической болезнью I–II стадии в зависимости от вариантов полиморфизма генов рецептора брадикинина 2 типа и ангиотензиногена

С.Н.Шуленин, А.Н.Кучмин, М.В.Зубакова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Резюме

В работе изучено влияние полиморфизма генов рецептора брадикинина 2 типа и ангиотензиногена на клинические проявления гипертонической болезни (ГБ) и эффективность использования блокатора рецептора ангиотензина II 1-го типа (лозартан) и ингибитора АПФ (эналаприл) в лечении больных ГБ I–II стадии. Обследовано 140 больных ГБ с длительностью заболевания в среднем $9,3 \pm 2,7$ лет. Были проведены суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование, определение вариантов полиморфизма генов. Оценка эффективности лечения оценивалась на основании результатов повторного суточного мониторирования АД. Установлено, что наибольшее повышение АД имело место при вариантах полиморфизма генов ангиотензиногена – Т/Т и рецептора брадикинина 2 типа – +9/+9. Индекс массы миокарда ЛЖ был выше у больных ГБ с вариантами М/М и +9/+9, а наибольшее антигипертензивное действие препаратов отмечалось при полиморфизме Т/Т и +9/+9.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, суточное мониторирование АД, индекс массы миокарда левого желудочка, полиморфизм генов, лозартан, эналаприл.

Efficacy of Losartan and Enalapril in mild-to-moderate hypertensive patients with different polymorphisms of type 2 bradykinin receptor and angiotensinogen genes

S.N. Shulenin, A.N. Kuchmin, M.V. Zubakova

Military Medical Academy, St. Petersburg

Resume

The aim of the study was to investigate the influence of bradykinin type 2 receptor and angiotensinogen genes polymorphism on clinical features of hypertension and efficacy of the angiotensin II receptor blocker (Losartan) and ACE inhibitor (enalapril) in patients with mild-to-moderate hypertension. We examined 140 hypertensive patients; mean duration of hypertension constituted $9,3 \pm 2,7$ years. Ambulatory blood pressure monitoring, ECHO-cardiography and genes polymorphism definition were done in all patients, with the repeated blood pressure monitoring used as a criteria of treatment efficacy. As a result it was determined, that blood pressure was higher in patients with T/T polymorphism of angiotensinogen gene and +9/+9 polymorphism of type 2 bradykinin receptor gene. Left ventricular mass index was higher in patients with M/M and +9/+9 polymorphisms, and the antihypertensive effect of the drugs was higher in patients with +9/+9 polymorphism.

Key words: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular mass index, polymorphism of genes, losartan, enalapril.

Статья поступила в редакцию: 12.08.06. и принята к печати: 16.11.06.

Последние годы ознаменовались активным изучением генетических детерминант, связанных с развитием и течением гипертонической болезни (ГБ) [1, 3, 4]. В настоящее время уже идентифицирован полиморфизм многих генов, претендующих на роль генетических маркеров данного заболевания. Наиболее изученным является влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и оксида азота синтазы (eNOS) на клинико-морфологические проявления ГБ [5, 6, 7]. При этом, показана эффективность отдельных групп антигипертензивных препаратов у больных ГБ в зависимости от различных вариантов генотипа гена АПФ [2]. В тоже время остается малоизученным взаимосвязь полиморфизма гена рецептора брадикинина 2 типа (BDKRB₂) и ангиотензиногена (ANG) с клиническими проявлениями ГБ.

В этой связи особый интерес представляет изучение эффективности использования ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа в зависимости от вариантов полиморфизма данных генов.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений ГБ в зависимости от различных вариантов полиморфизма генов BDKRB₂ и ANG, а также выявление генотипов, при которых наибольший гипотензивный эффект оказывают ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 140 больных – 106 мужчин и 34 женщины с ГБ I–II стадии (средний возраст – $42,93 \pm 11,93$ лет). Длительность заболевания колебалась от 4–17 лет (в среднем $9,3 \pm 2,7$ лет). По 2-этапной схеме, предло-

женной РКНЦ (1997 г.), у всех больных был исключен симптоматический характер АГ.

Суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу осуществляли с помощью портативной системы «TONOPORT V ENG» фирмы «GE Medical Systems». Рассчитывали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели систолического (САД-сут, САДд и САДн соответственно) и диастолического (ДАДсут, ДАДд и ДАДн соответственно) АД. Производили расчет индекса времени (индекс времени – процент значений АД, превышающих днем 140 мм рт. ст. для систолического и 90 мм рт. ст. для диастолического и ночью – 120 мм рт. ст. для систолического и 80 мм рт. ст. – для диастолического) и вариабельности АД (ВАР – стандартное отклонение от средних значений). На основании степени снижения АД в ночное время рассчитывался суточный профиль АД.

Эхокардиографическое исследование осуществляли на аппарате Acuson Seaouia 512 Ultra Sound system. Определялись размеры камер сердца, рассчитывались конечный систолический и диастолический объемы, фракция выброса, масса миокарда (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Методом доплерографии оценивались трансмитральный, транстрикуспидальный, трансаортальный и транспульмональный потоки. Для оценки диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) определялось соотношение пиковой скорости раннего и позднего наполнения (Е/А) и время изоволюмического расслабления миокарда левого желудочка (IVRT).

Для определения варианта полиморфизма гена ANG использовали метод ПЦР, с последующим ПДРФ анализом (анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) (Russ A.P. et al., 1993). ПЦР проводили с использованием ThermoStar DNA полимеразы (Хеликон), обеспечивающей эффект «горячего старта». Рестрикцию ПЦР продукта осуществляли

следующим образом: к 10 мкл ПЦР продукта добавляли 0,5U рестриктазы Tth (производство фирмы «СибЭнзим» г. Новосибирск), растворенной в 20 мкл рестрикционного буфера. Проводили инкубацию при 65°C в течение 5 часов. Последовательность праймеров (GibcoBRL):

Ang 1 5'-CCG TTT GTG CAG GGC CTG

Ang 2 5'-CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGA CCC C

Рестрикционный анализ: 10 мкл ПЦР продукта + 5Ед рестриктазы Tth 111 I, растворенной в 20 мкл буфера для рестрикции (10 mM Bis Tris Propane-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, pH 7,0). Инкубация при 65°C – 5 часов

Анализ длин рестрикционных продуктов проводили электрофоретическим разделением в 8% ПААГ с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Для детекции инсерции/делеции 9 пар нуклеотидов в 1 экзоне гена BDKRB₂ (Chien-Cheng Lung et al., 1997) использовалась следующая последовательность праймеров (Helicon):

BR 1 CTG TTC CCG CCG CCA CTC CA

BR 2 CAG AGG TGA GGC GGC TGG AG

Размер PCR продуктов: 167 п.н. и 176 п.н. соответственно для (-) и (+) аллелей, в случае гетерозиготы образуется гетеродуплекс размером порядка 350 п.н. Анализ полученных продуктов ПЦР проводили электрофоретическим разделением в 10 % ПААГ, с последующей окраской нитратом серебра.

Оценка эффективности гипотензивного эффекта лозартана (Козаар, производство компании MSD) осуществлялась у 30 больных ГБ с вариантами полиморфизма гена ANG – М/М и Т/Т (по 15 пациентов в каждой подгруппе). Антигипертензивное действие эналаприла (Ренитек, производство компании MSD) оценивалось у 30 больных ГБ с вариантами полиморфизма гена BDKRB₂ – 0/0 и +9/+9 (по 15 пациентов в каждой подгруппе).

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И ЭХОКАРДИОГРАФИИ
У БОЛЬНЫХ ГБ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ANG

Таблица 1

№ п/п	Параметр	Варианты полиморфизма гена ANG		
		Т/Т	М/Т	М/М
		1	2	3
1	АДс, мм рт. ст.	149,86 ± 14,68 ^{1-3*}	142,28 ± 12,08	139,63 ± 12,18
2	АДп, мм рт. ст.	80,19 ± 9,37 ^{1-3*}	75,12 ± 9,11	72,68 ± 8,43
3	ИВАДс/д, %	70,16 ± 12,91 ^{1-3*}	60,38 ± 18,68	55,55 ± 15,49
4	ВАДп/н, мм рт. ст.	6,95 ± 2,57 ^{1-2*}	8,01 ± 3,61	8,26 ± 5,14
5	СИАДд, %	13,27 ± 7,65	16,41 ± 9,38 ^{3*}	12,84 ± 9,26
6	ЗСЛЖ, см	1,08 ± 0,15 ^{1-2/3-*/*}	1,28 ± 0,16	1,28 ± 0,13
7	МЖП, см	1,09 ± 0,15 ^{1-2/3-*/*}	1,26 ± 0,15	1,33 ± 0,16
8	ДЛЖ, см	7,57 ± 0,65 ^{1-2/3-*/*}	7,93 ± 0,69	7,94 ± 0,76
9	Аорта, см	3,28 ± 0,36 ^{1-2/3-*/*}	3,43 ± 0,30	3,47 ± 0,43
10	ММЛЖ, г	212,46 ± 34,67 ^{1-3*}	237,15 ± 29,75	238,16 ± 24,45
11	ИММЛЖ, г/м ²	104,76 ± 26,71 ^{1-2/3-*/*}	123,32 ± 13,25	123,65 ± 11,61

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Гипотензивный эффект оценивался на основании результатов повторного (через 14 дней) СМАД.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены показатели СМАД у больных ГБ с различными вариантами полиморфизма гена ANG.

Из результатов видно, что в группе больных ГБ с вариантом Т/Т достоверные отличия по сравнению с пациентами с вариантом М/М отмечались по следующим параметрам: систолического АД за сутки (АДс), пульсового АД за сутки (АДп), индекса времени систолического АД днем (ИВАДс/д), вариабельности пульсового АД ночью (ВАДп/н) ($p < 0,05$).

В группе с полиморфизмом М/Т достоверно изменен был один показатель суточного индекса диастолического АД (СИАДд) по сравнению с больными с вариантом М/М ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что наиболее высокие значения показателей АД наблюдались у больных ГБ с полиморфизмом гена ANG – Т/Т. В меньшей степени, артериальная гипертензия (АГ) была выражена у больных с вариантом полиморфизма М/М, однако, в этой группе пациентов имела место наибольшая вариабельность АД. По всем этим показателям больные ГБ с генотипом М/Т занимали промежуточное положение.

Для оценки тяжести течения ГБ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений определяется наличие или отсутствие поражения органов-мишеней, в частности сердца. Первым признаком поражения сердечной мышцы у больных ГБ является развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ).

Из представленных результатов видно, что у больных ГБ с вариантом М/М имели место наибольшие значения размеров задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в сравнении с пациентами с полиморфизмом Т/Т ($p < 0,05$).

Наибольшие значения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) также наблюдались в группе пациентов с генотипом М/М, что имело достоверные отличия с вариантом полиморфизма Т/Т ($p < 0,05$). Размеры длины левого желудочка (ДЛЖ) в группе больных с вариантом полиморфизма М/М были достоверно больше, чем с генотипом Т/Т ($p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении диаметра аорты.

При расчете ММЛЖ и ИММЛЖ в группе больных ГБ с полиморфизмом М/М эти показатели были наибольшими и достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с полиморфизмом Т/Т.

У больных ГБ с вариантами полиморфизма гена ANG – М/Т и М/М отмечались наибольшая толщина стенок ЛЖ, его длинника, ММЛЖ и ИММЛЖ, а также диаметра аорты. Отсутствие различий по конечному диастолическому размеру ЛЖ между группами больных ГБ предполагало, что увеличение ММЛЖ происходило за счет утолщения его стенок, т.е. характер гипертрофии миокарда носил преимущественно концентрический характер. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ достоверно не изменялись в подгруппах больных ГБ с различными вариантами полиморфизма гена ANG.

Все вышесказанное позволяет рассматривать генотипы М/Т и М/М гена ANG как неблагоприятные с точки зрения более быстрого развития ремоделирования ЛЖ.

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД И ЭХОКАРДИОГРАФИИ
У БОЛЬНЫХ ГБ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА BDKRB₂

Таблица 2

№ п/п	Параметр	Варианты полиморфизма гена BDKRB ₂		
		0/0	0/+9	+9/+9
		1	2	3
1	АДс, мм рт. ст.	141,17 ± 13,14	142,00 ± 11,72 ^{23p}	151,72 ± 13,59
2	АДп, мм рт. ст.	74,20 ± 9,61	76,33 ± 9,17 ^{2-3,*}	81,34 ± 7,34
3	ВАДс, мм рт. ст.	15,82 ± 3,65	16,61 ± 4,53 ^{2-3,*}	15,77 ± 3,81
4	ВАДп, мм рт. ст.	14,44 ± 4,88	15,64 ± 4,50 ^{2-3,*}	18,08 ± 10,82
5	АДс/д, мм рт. ст.	148,15 ± 13,84	146,42 ± 12,56 ^{2-3,*}	155,27 ± 13,92
6	АДп/д, мм рт. ст.	78,69 ± 10,42	81,22 ± 10,74 ^{2-3,*}	86,23 ± 8,73
7	ВАДс/д, мм рт. ст.	14,73 ± 4,34 ^{1-2,*}	17,01 ± 5,22	19,71 ± 4,01
8	АДс/н, мм рт. ст.	132,83 ± 15,26	130,74 ± 11,79 ^{23p}	138,36 ± 14,50
9	ИВАДс/н, %	53,48 ± 20,24	53,71 ± 15,48 ^{23p}	63,63 ± 17,05
10	УО, мл	82,73 ± 24,93	80,66 ± 18,46 ^{23p}	88,37 ± 20,83
11	ЗСЛЖ, см	1,12 ± 0,15 ^{1-3,*}	1,11 ± 0,15 ^{2-3,*}	1,29 ± 0,15
12	МЖП, см	1,13 ± 0,14 ^{1-3,*}	1,17 ± 0,16	1,22 ± 0,15
15	Е, см/с	75,14 ± 15,48 ^{1-2,*}	69,95 ± 13,35 ^{23p}	77,81 ± 17,61
16	Е/А, %	120,53 ± 14,96	112,81 ± 11,51 ^{23p}	121,45 ± 19,86
17	ММЛЖ, г	219,95 ± 27,11 ^{13p}	224,30 ± 29,58	249,99 ± 28,04
18	ИММЛЖ, г/м ²	105,62 ± 14,05 ^{13p}	108,88 ± 12,98	126,23 ± 14,43

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД У БОЛЬНЫХ ГБ
С ВАРИАНТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ANG – М/М ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛОЗАРТАНОМ**

№ п/п	Параметр	Вариант полиморфизма гена ANG		
		М/М		
		До лечения	После лечения	Уровень значимости
1	АДс, мм рт. ст.	157,17 ± 10,60	149,77 ± 10,50	p<0,001
2	ВАДс, мм рт. ст.	15,07 ± 3,27	11,85 ± 3,90	p<0,1
3	ВАДм, мм рт. ст.	12,84 ± 2,24	8,82 ± 2,95	p<0,05
4	СИАДд, %	13,20 ± 8,08	8,94 ± 7,44	p<0,1

Одним из генов, претендующих на роль генетического маркера ГБ, является ген BDKRB₂.

В таблице 2 представлены данные СМАД и эхокардиографии у больных ГБ с различными вариантами полиморфизма гена BDKRB₂.

Из представленных в таблице результатов видно, что в группе больных ГБ с генотипом 0/0 достоверные отличия отмечались только по показателю вариабельности АДс/д по сравнению с пациентами с вариантом 0/+9 (p<0,05).

У больных с вариантом полиморфизма 0/+9 достоверные различия с больными с вариантом полиморфизма +9/+9 наблюдались по систолическому АД за сутки, пульсовому АД за сутки, вариабельности систолического АД за сутки (ВАДс), ВАДп, систолического АД днем (АДс/д), пульсового АД днем (АДп/д), систолическому АД ночью (АДс/н), индексу времени систолического АД ночью (ИВАДс/н) (p<0,05).

Таким образом, можно прийти к заключению, что наибольшая степень выраженности АГ имела место у больных ГБ с вариантом полиморфизма гена BDKRB₂ – +9/+9. У них наблюдались наибольшие средние значения различных видов АД как в течение дневного, так и ночного периодов суток. В этой группе были выше и производные показатели суточного профиля АД, такие как индекс времени и др. Принципиальных различий между группами больных ГБ с вариантами полиморфизма 0/0 и 0/+9 по большинству параметров суточного мониторингирования АД выявлено не было. Все это позволяет рассматривать генотип +9/+9 как неблагоприятный, с точки зрения степени выраженности АГ.

Полученные данные показывают, что ударный объем (УО) в группе больных с генотипом 0/+9 был достоверно меньше, чем у пациентов с полиморфизмом +9/+9 (p<0,05).

Размеры ЗСЛЖ были достоверно больше в группе больных с полиморфизмом +9/+9 по сравнению с вариантами 0/0 и 0/+9 (p<0,05). Толщина МЖП была наибольшей в группе больных с генотипом +9/+9, достоверно отличаясь от значений этого показателя при полиморфизме 0/0 (p<0,05).

Максимальная скорость кровотока в фазу раннего наполнения (Е) имела наибольшие значения в группе больных ГБ с вариантом гена +9/+9. Значения соотношения максимальной скорости потоков в фазу раннего и позднего наполнения (Е/А) достоверно были уменьшены в группе больных с генотипом 0/+9 по сравнению с полиморфизмом +9/+9 (p<0,05).

Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ были достоверно выше в группе больных с полиморфизмом +9/+9 по сравнению с вариантом 0/0 (p<0,05).

Таким образом, наиболее выраженное ремоделирование ЛЖ наблюдалось у больных ГБ с полиморфизмом гена BDKRB₂ – +9/+9, что проявлялось в преимущественном увеличении диастолического размера ЛЖ, абсолютном утолщении его стенок, увеличении ММЛЖ и ИММЛЖ.

Сократительная функция миокарда ЛЖ не страдала ни в одной из групп больных с различными типами полиморфизма BDKRB₂. Начальные изменения диастолической функции ЛЖ наблюдались у пациентов с вариантом полиморфизма гена – 0/+9, которые не выходили за пределы нормы и не сопровождалась увеличением размеров левого предсердия.

Таким образом, проведенный анализ показал, что вариант полиморфизма гена BDKRB₂ – +9/+9 являлся наиболее неблагоприятным как с точки зрения степени АГ, так и развития ремоделирования ЛЖ.

В таблице 3 представлены показатели суточного мониторингирования АД больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена ANG – М/М до и после лечения лозартаном. По результатам СМАД отмечено достоверное снижение систолического АД за сутки (p<0,001), увеличение суточного индекса диастолического АД (p<0,05). Показатель вариабельности систолического АД за сутки (ВАДс) имел тенденцию к снижению (p<0,1), а показатель вариабельности среднего АД (ВАДм) за сутки после проведенного лечения лозартаном достоверно снизился (p<0,05).

Таким образом, проведенная терапия лозартаном в группе больных ГБ с вариантом полиморфизма гена ANG – М/М привела к достоверному снижению систолического АД и уменьшению вариабельности систолического и среднего АД. За счет преимущественного снижения АД в течение дневного периода изменился суточный профиль АД.

В группе больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена ANG Т/Т отмечалось достоверное снижение показателей систолического (p<0,001), диастолического (АДд) (p<0,001) и среднего (АДм) АД (p<0,05) за сутки, систолического, диастолического (АДд/д) и среднего (АДм/д) в дневное время (p<0,001; p<0,001; p<0,01, соответственно) и ночью – систоли-

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД У БОЛЬНЫХ ГБ
С ВАРИАНТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ANG – Т/Т ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛОЗАРТАНОМ**

№ п/п	Параметр	Вариант полиморфизма гена ANG		
		Т/Т		
		До лечения	После лечения	Уровень значимости
1	АДс, мм рт. ст.	157,55±8,06	140,61 ± 7,50	p<0,001
2	АДд, мм рт. ст.	100,87±9,25	89,42 ± 6,89	p<0,001
3	АДм, мм рт. ст.	114,65±13,06	108,14 ± 6,87	p<0,05
4	АДс/д, мм рт. ст.	163,66±9,35	152,27 ± 7,25	p<0,001
5	АДд/д, мм рт. ст.	105,38 ± 8,40	94,62 ± 7,55	p<0,001
6	АДм/д, мм рт. ст.	121,79 ± 11,27	113,59 ± 6,99	p<0,01
7	ИВАДд/д, %	74,09 ± 26,59	56,67 ± 25,28	p<0,1
8	АДс/н, мм рт. ст.	145,61 ± 10,51	133,03 ± 9,84	p<0,001
9	АДд/н, мм рт. ст.	93,99 ± 10,93	75,68 ± 6,51	p<0,001
10	АДм/н, мм рт. ст.	108,11 ± 11,35	95,61 ± 9,09	p<0,001
11	ВАДд/н, мм рт. ст.	12,19 ± 4,10	8,12 ± 2,84	p<0,05
12	ИВАДд/н, %	60,54 ± 25,97	22,67 ± 19,02	p<0,001
13	АДс/д_мин, мм рт. ст.	128,73 ± 16,14	114,20 ± 16,42	p<0,01
14	АДд/н_макс, мм рт. ст.	109,80 ± 20,13	95,87 ± 15,32	p<0,05
15	АДс/н_мин, мм рт. ст.	131,47 ± 17,30	119,40 ± 13,60	p<0,1
16	СИАДд, %	14,37 ± 6,51	10,78 ± 7,81	p<0,1

ческого, диастолического (АДд/н) и среднего (АДм/н) после проведенного лечения (p<0,001).

Отмечалось достоверное снижение индекса диастолической нагрузки в ночное время (p<0,001), однако снижение индекса АДд носило лишь характер тенденции (p<0,1). Также отмечалось достоверное снижение средних показателей минимального систолического АД днем (АДс/д_мин) (p<0,01) и максимального диастолического давления ночью (АДд/н_макс) (p<0,05), а динамика значений минимального систолического давления ночью (АДс/н_мин) и степени ночного снижения диастолического АД носила характер тенденции (p<0,1).

Таким образом, у больных с вариантом полиморфизма гена ANG – Т/Т уменьшение выраженности АГ после проведенного лечения наблюдалось по большему количеству показателей, чем у больных с вариантом полиморфизма М/М.

В таблице 5 представлены показатели суточного мониторинга АД больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена BDKRB₂ – 0/0 до и после лечения эналаприлом.

Как видно из таблицы после проведенного лечения отмечалось достоверное снижение следующих показателей: АДс и АДд (p<0,001) за сутки, АДс/д

Таблица 5

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД
У БОЛЬНЫХ ГБ С ВАРИАНТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА BDKRB₂ – 0/0 ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ**

№ п/п	Параметр	Вариант полиморфизма гена BDKRB2		
		0/0		
		До лечения	После лечения	Уровень значимости
1	АДс, мм рт. ст.	153,65 ± 10,09	146,45 ± 10,58	p<0,001
2	АДд, мм рт. ст.	94,96 ± 8,09	87,23 ± 5,70	p<0,001
3	АДм, мм рт. ст.	111,47 ± 10,28	106,45 ± 6,31	p<0,1
4	ВАДд, мм рт. ст.	15,47 ± 4,55	13,08 ± 2,53	p<0,1
5	АДс/д, мм рт. ст.	159,02 ± 11,79	150,32 ± 9,89	p<0,01
6	АДд/д, мм рт. ст.	99,75 ± 9,18	90,67 ± 6,26	p<0,001
7	АДм/д, мм рт. ст.	116,55 ± 10,96	110,28 ± 8,99	p<0,01
8	ИВАДд/д, %	65,57 ± 23,48	47,27 ± 21,26	p<0,05
9	ВАДс/н, мм рт. ст.	12,92 ± 4,35	10,47 ± 3,02	p<0,1
10	АДд/н_мин, мм рт. ст.	70,20 ± 12,93	60,87 ± 9,01	p<0,05

Таблица 6

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД
У БОЛЬНЫХ ГБ С ВАРИАНТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА $BDKRB_2$ – +9/+9 ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ

№ п/п	Параметр	Вариант полиморфизма гена $BDKRB_2$		
		+9/+9		
		До лечения	После лечения	Уровень значимости
1	АДс, мм рт. ст.	158 ± 6,39	142 ± 6,49	p<0,001
2	АДд, мм рт. ст.	96,46 ± 7,32	86,25 ± 5,32	p<0,001
3	АДм, мм рт. ст.	113,19 ± 10,14	106,65 ± 4,08	p<0,05
4	ВАДс, мм рт. ст.	18,69 ± 3,95	15,73 ± 3,58	p<0,05
5	ВАДд, мм рт. ст.	16,71 ± 4,56	13,17 ± 2,48	p<0,01
6	ВАДм, мм рт. ст.	16,57 ± 3,76	13,01 ± 2,61	p<0,01
7	АДс/д, мм рт. ст.	161,62 ± 6,07	148,44 ± 5,59	p<0,001
8	АДд/д, мм рт. ст.	99,51 ± 7,56	91,53 ± 6,39	p<0,05
9	ВАДд/д, мм рт. ст.	17,12 ± 7,23	12,73 ± 3,15	p<0,05
10	ВАДм/д, мм рт. ст.	16,17 ± 6,52	12,80 ± 3,35	p<0,05
11	ИВАДд/д, %	72,29 ± 20,50	50,03 ± 22,35	p<0,01
12	АДс/н, мм рт. ст.	148,78 ± 9,70	134,15 ± 7,77	p<0,001
13	АДд/н, мм рт. ст.	88,77 ± 10,52	77,79 ± 7,43	p<0,001
14	АДм/н, мм рт. ст.	108,49 ± 9,85	95,42 ± 6,23	p<0,001
15	ИВАДд/н, %	42,92 ± 22,22	29,03 ± 19,32	p<0,05
16	АДс/д_мин, мм рт. ст.	127,33 ± 15,09	115,47 ± 13,20	p<0,1
17	АДд/д_мин, мм рт. ст.	75,47 ± 10,33	63,60 ± 11,18	p<0,01
18	АДс/н_мин, мм рт. ст.	134,53 ± 11,34	116,07 ± 14,99	p<0,01
19	АДд/н_мин, мм рт. ст.	75,33 ± 11,73	61,33 ± 10,32	p<0,001
21	СИАДд, %	17,86 ± 5,73	12,70 ± 4,87	p<0,05

(p<0,01), АДд/д (p<0,001) и АДм (p<0,01). Также отмечалось достоверное снижение индекса времени диастолического АД днем (p<0,05) и среднего значения минимального диастолического АД ночью (АДд/н_мин) (p<0,05). Наблюдалась тенденция к снижению среднего АД и вариабельности диастолического АД за сутки (ВАДд) (p<0,1) и вариабельности систолического АД ночью (p<0,1). Остальные показатели СМАД достоверного изменения после проведенного лечения не имели.

В группе больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена $BDKRB_2$ – +9/+9 достоверное снижение после лечения эналаприлом отмечалось по показателям: АДс, АДд (p<0,001) и АДм (p<0,05) за сутки; АДс/д (p<0,001) и АДд/д (p<0,05) днем. У пациентов после проведенного антигипертензивного лечения эналаприлом отмечалось понижение ВАДс, ВАДд и ВАДм за сутки (p<0,05; p<0,01; p<0,01, соответственно) и вариабельности диастолического (ВАДд/д) и среднего АД (ВАДм/д) в дневное время (p<0,05). Средние значения АДс/н, АДд/н и АДм/н также имели достоверную степень снижения после проведенного лечения (p<0,001).

Наблюдалось снижение времени нагрузки АДд/д (p<0,01) и АДд/н (p<0,05). Достоверно ниже также были значения минимального АДд/д (p<0,01) и минимальных АДс/н и АДд/н (p<0,01; p<0,001, соответственно).

Динамика значений минимального АДс/д носила характер тенденции к снижению (p<0,1). По результатам суточного мониторинга АД в группе больных после лечения эналаприлом изменения суточного профиля АД не наблюдалось.

Таким образом, у больных с вариантом полиморфизма гена $BDKRB_2$ – +9/+9 после проведенного лечения выявлено снижение АД по большому количеству параметров СМАД, чем у пациентов с вариантом полиморфизма 0/0.

Обсуждение

В последние годы в медицине активно изучается роль генетических aberrаций в возникновении и развитии различных заболеваний. Особенно интересным является изучение генетической детерминированности на ранних стадиях ГБ, когда ее влияние является наиболее выраженным.

В патогенезе гипертонической болезни большую роль играет изменение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что привело к активному изучению ее отдельных компонентов и созданию групп антигипертензивных препаратов, оказывающих свое действие путем влияния на ее отдельные составляющие. В недавнем времени появилась возможность изучать гены, кодирующие функционирование РААС и посредством этого влияющие на развитие и клинические проявления ГБ. Одними

из них являются гены *ANG* и *BDKRB₂*. И ангиотензиноген, и брадикинин являются биологически активными субстанциями, прямо и косвенно влияющими на уровень АД.

Доказано участие гена *ANG* в формировании профиля РААС организма. Результаты анализа сцепления гена *ANG* с ГБ подтвердили связь данного генного локуса с повышением АД [10].

По нашим данным следует, что степень выраженности систолической АГ была выше больных ГБ с вариантом полиморфизма гена *ANG* – Т/Т, что позволяет рассматривать этот генотип как неблагоприятный в отношении повышения уровня систолического АД.

Имеющиеся литературные данные также свидетельствуют о том, что Т/Т молекулярный вариант гена *ANG* ассоциирован с более высоким уровнем АД и более высокой концентрацией АТ–II в плазме крови [12, 15, 17]. Однако, данная ассоциация подтверждается не всеми исследователями [10].

Традиционно считается, что степень поражения органов-мишеней, а именно, сердца, зависит в первую очередь от выраженности АГ. Однако в нашем исследовании оказалось, что в группе обследованных больных, по данным суточного мониторирования, наиболее высокие значения АД имели место при полиморфизме Т/Т, а степень гипертрофии миокарда ЛЖ – при варианте М/М. Эти на первый взгляд нелогичные результаты могут иметь следующие объяснения.

Во-первых, что на ранних стадиях развития ГБ развитие ГЛЖ в большей степени зависит не от стойкости АГ, а от вариабельности АД в течение суток.

Во-вторых, что на ранних стадиях ГБ развитие ГЛЖ имеет большую генетическую детерминированность и, в частности, зависит от генотипа гена ангиотензиногена. Как известно, РААС играет далеко не последнюю роль в развитии поражения сердца при ГБ.

Одним из природных субстратов АПФ, наряду с ангиотензином, является брадикинин (ВК), обладающий способностью расширять просвет периферических и коронарных сосудов, снижать АД [8]. Брадикинин – конечное эффекторное звено калликреин-кининовой системы.

Большинство эффектов брадикинина осуществляет через *B₂*-рецепторы, которые экспрессируются в различных тканях. Результатами активации *B₂*-рецепторов брадикинина, присутствующих на гладкомышечных клетках сосудов, является ярко выраженная гипотензия [18]. Выявлено, что один из полиморфных вариантов гена *BDKRB₂*, представляющий собой делецию 9 пар оснований (+9) в 21–29 позиции 1-го экзона, ассоциирован с более высоким уровнем АД [13]. По данным ряда авторов установлено, что вариант полиморфизма +9/+9 сопровождался более выраженной ГЛЖ у больных ГБ [9, 14].

Эти данные согласуются с результатами нашей работы, в которой показано, что большей степени выраженности артериальная гипертензия и индекс массы миокарда имел место у больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена *BDKRB₂* – +9/+9. Это позволяет рассматривать этот тип полиморфизма как неблагоприятный как с точки зрения повышения АД, так и поражения ЛЖ.

В последние годы в литературе появились сообщения о неодинаковом влиянии гипотензивных препаратов на центральную гемодинамику в зависимости от полиморфизма вышеуказанных генов [16].

Различие степени выраженности гипотензивного эффекта отдельных групп антигипертензивных средств у больных ГБ позволили предположить наличие генетической основы индивидуальной чувствительности больных к гипотензивным препаратам с различным механизмом действия. Однако, задача генетической детерминации индивидуальной чувствительности больных к отдельным группам гипотензивных средств (с целью получения наибольшего клинического эффекта) корректно не сформулирована.

В нашем исследовании показано, что наибольший гипотензивный эффект эналаприла отмечался при варианте полиморфизма +9/+9, лозартана при типе – Т/Т. Следует отметить, что именно эти варианты полиморфизма генов *ANG* и определяют более высокую активность РААС [6].

Таким образом, определение полиморфизма генов *ANG* и *BDKRB₂* позволяет проводить скрининг больных с более тяжелым течением ГБ и прогнозировать эффективность гипотензивной терапии.

Выводы

1. У больных ГБ I–II стадии степень выраженности артериальной гипертензии, по данным суточного мониторирования АД зависела от вариантов полиморфизма генов ангиотензиногена и рецептора брадикинина 2 типа, при этом наибольшие значения параметров АД имели место при вариантах – Т/Т и +9/+9.

2. Полиморфизм вышеуказанных генов оказывал влияние и на ремоделирование ЛЖ. Индекс массы миокарда ЛЖ был достоверно выше у больных ГБ I–II стадии с вариантами полиморфизма М/М и +9/+9.

3. Эффективность отдельных гипотензивных препаратов также зависела от варианта полиморфизма генов ангиотензиногена и рецептора брадикинина 2 типа. Прием лозартана в суточной дозе 50 мг оказывал более выраженное антигипертензивное действие у больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена ангиотензиногена Т/Т в сравнении с генотипом М/М.

4. Назначение эналаприла в суточной дозе 10 мг приводило к более выраженному гипотензивному эффекту у больных ГБ I–II стадии с вариантом полиморфизма гена рецептора брадикинина 2 типа +9/+9 в сравнении с генотипом +0/0.

Литература

1. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, № 5. – С. 1–8.
2. Бойцов С.А., Турдалиева С.А., Линчак Р.М., Карпенко М.А. Показатели гемодинамики, метаболического статуса и эффективность антагониста рецепторов 1-го типа ангиотензина II диована при монотерапии артериальной гипертензии I степени у женщин репродуктивного возраста // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, № 8. – С. 90–95.
3. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при

артериальной гипертензии // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 3. – С. 68–76.

4. Латфуллин И.А., Андреева М.Г., Аскарова А.Н., Мухамадиева Р.Г. Эволюция взглядов на патогенез и терапию артериальной гипертензии с точки зрения генетической предрасположенности к развитию заболевания // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 28–32.

5. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. и др. Терапия артериальной гипертензии в прогнозе развития острой ишемии миокарда. Клинико-генетический анализ // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т.12, №3. – С. 222–226.

6. Чистяков Д.А., Демуров Л.М., Кондратьев Я.Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции // Молекуляр. биология. – 1998. – Т. 32, №3 – С. 410–415.

7. Шнейдер О.В., Обрезан А.Г., Макеева Е.Д. и др. Влияние структурных полиморфизмов генов АПФ, ангиотензиногена, эндотелиальной оксида азота синтазы и рецептора брадикинина 2 типа на состояние миокарда у спортсменов и больных ГБ // Цитология. – 2004. – Т.46. – №1. – С. 69–77.

8. Blais C., Marceau F., Rouleau J.L., Adam A. The kallikrein-kininogen-kinin system: lessons from the quantification of endogenous kinins // Peptides. – 2000. – Vol. 21. – P. 1903–1940.

9. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response // Lancet. – 2001. – Vol. 9288. – P. 1116–1118.

10. Caulfield M., Lavender P., Farrall M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // N. Engl J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.

11. Chien-Cheng Lung, Edward K.L., Bruce L. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency // J. Allergy Clin Immunology. – 1997. – Vol. 99. – P. 134–146.

12. Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N. et al. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 688–693.

13. Lung C.C., Chan E.K., Zuraw B.L. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency // J. Allergy Clin Immunol. – 1997. – Vol. 99. – P. 134–146.

14. Murphey L.J., Gainer J.V., Vaughan D.E. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Modulates the human in vivo metabolism of bradykinin // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 829–832.

15. Rankinen T., Gagnon J., Perusse L. et al. AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the Heritage Family Study // Heart Circ Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 368–374.

16. Schunkert H., Hense H.W., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. The angiotensinogen T235 variant and the use of antihypertensive drugs in a population-based cohort // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 628–633.

17. Winkelmann B.R., Russ A.P., Nauck M. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease // Am Heart J. – 1999. – Vol. 137. – P. 698–705.

18. Zhang X., Xie Y.W., Nasjletti A. et al. ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 176–182.