

Вегетативная регуляция сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма генов, регулирующих обмен натрия

О.В. Радков, М.Н. Калинин, В.В. Заварин

ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Тверь, Россия

Радков О.В. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава»); кандидат медицинских наук; Калинин М.Н. — ректор ГОУ ВПО «Тверской ГМА Росздрава», доктор медицинских наук, профессор; Заварин В.В. — доцент кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Тверской ГМА Росздрава», кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра акушерства и гинекологии, ул. Советская, д. 4, Тверь, Россия, 170642. Тел.: +8 (4822) 32-17-79. E-mail: unag@mail.ru (Радков Олег Валентинович).

Резюме

Цель исследования — дать характеристику вегетативной регуляции сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма Arg389Gly гена бета-1 адренорецептора и -381T/C гена мозгового натрийуретического пептида (NPPB). **Материалы и методы.** Обследовано 111 беременных, из которых 79 больных гестозом и 32 здоровых. Исследована вариабельность сердечного ритма, анализировались нормализованные показатели в диапазоне высоких (nHF), низких частот (nLF) и соотношение HF/LF. Проведен неинвазивный кардиорефлекторный тест. Изучен полиморфизм Arg389Gly гена бета-1 адренорецептора (ADRB1) и -381T/C гена NPPB методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** У больных с гестозом преобладает носительство генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Arg389Gly гена ADRB1 ($p < 0,05$). Возникновение гестоза сопровождается достоверным уменьшением вагусных влияний на ритм сердца и наименьшей вегетативной реактивностью в низкочастотном диапазоне спектра сердечного ритма ($p < 0,05$). Наименьшая вегетативная реактивность в LF диапазоне спектра сердечного ритма у пациенток с гестозом связана с комбинацией генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Arg389Gly гена ADRB1 и аллеля С полиморфного маркера -381T/C гена NPPB, влияющих на обмен натрия. **Заключение.** Существует взаимосвязь полиморфных маркеров генов, влияющих на обмен натрия, с особенностями регуляции сердечного ритма в условиях формирования гестоза.

Ключевые слова: гестоз, вариабельность сердечного ритма, полиморфизм генов.

Impact of the polymorphism of sodium metabolism gene on autonomic cardiac rhythm regulation in pregnant women with preeclampsia

O.V. Radkov, M.N. Kalinkin, V.V. Zavarin

Tver State Medical Academy, Tver, Russia

Corresponding author: Tver State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology, 4 Sovetskaya st., Tver, Russia, 170642. Phone: +8 (4822) 32-17-79, E-mail: unag@mail.ru (Radkov Oleg, MD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology at Tver State Medical Academy).

Abstract

Objective. To investigate the possible association between autonomic cardiac rhythm regulation and the polymorphism Arg389Gly of beta 1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and -381T/C natriuretic peptide precursor B (NPPB) in pregnant women with preeclampsia. **Design and methods.** Seventy-nine patients with preeclampsia and 32 non-hypertensive pregnant women in third trimester were included. Frequency domain parameters nHF (normalized high frequency), nLF (normalized low frequency) and LF/HF ratio were obtained by spectral heart rate variability analysis. Non-invasive cardiac reflex test was performed. The polymorphism Arg389Gly of gene ADRB1 and -381T/C NPPB were genotyped by using polymerase chain reaction. **Results.** The Arg/Arg genotype of the Arg389Gly polymorphism was significantly increased in women who developed preeclampsia ($p < 0,05$). Patients with preeclampsia were characterized by a significantly reduced cardiac vagal control and lower autonomic reactivity in the low frequency band compared to healthy pregnant woman ($p < 0,05$). Individuals with preeclampsia who are homozygous for the Arg389 allele of the ADRB1 and NPPB C allele carriers have

the most attenuated autonomic reactivity in the LF band of cardiac rhythm spectrum ($p < 0,05$). **Conclusions.** Autonomic cardiac rhythm regulation in pregnant women with preeclampsia depends on polymorphism of sodium metabolism genes.

Key words: preeclampsia, heart rate variability, gene polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 22.04.10. и принята к печати: 15.06.10.

Введение

Осложнение беременности гестозом характеризуется прогрессирующим увеличением сосудистого сопротивления и снижением объема циркулирующей крови. В основе изменений гемодинамики при гестозе лежит нарушение функции эндотелия сосудов, системы гемостаза, работы почек, а также вегетативного обеспечения регуляции сердечно-сосудистой системы. У больных с гестозом активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), по данным прямой регистрации активности нервных волокон, более чем в три раза выше, чем у здоровых беременных [1]. При неинвазивном изучении функции ВНС у больных гестозом отмечено значительное уменьшение вклада парасимпатических модуляций на фоне роста симпатических стимулов в управление сердечным ритмом и нарушение чувствительности барорефлекса [2–3]. Активность ВНС в норме и при гестозе находится под влиянием уровня натрия в организме, а также циркулирующих компонентов систем, регулирующих концентрацию и распределение этого катиона в тканях [3–4]. Установлена генетическая неоднородность структур, отвечающих за обмен натрия [5–6], однако в этой связи остается неясным, влияет ли этот полиморфизм на особенности вегетативной регуляции сердечного ритма при возникновении гестоза.

Цель исследования

Цель исследования — дать характеристику вегетативной регуляции сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма Arg389Gly гена бета-1 адренорецептора и -381T/C гена мозгового натрийуретического пептида (NPPV).

Материалы и методы

Обследовано 111 беременных на сроке 28–38 недель гестации, из которых 79 больных гестозом и 32 здоровых беременных (контрольная группа). Средний возраст в группах составил $27,6 \pm 4,3$ и $25,7 \pm 3,5$ года соответственно. Среднесуточное систолическое артериальное давление (АД) при гестозе составило $132,57 \pm 2,78$ и $109,89 \pm 1,53$ мм рт. ст. у здоровых беременных ($p < 0,05$), а среднесуточное диастолическое АД — $81,05 \pm 1,99$ и $65,45 \pm 0,90$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Критериями исключения были: возраст моложе 20 лет, наличие эндокринопатий, влияющих на вегетативную регуляцию ритма сердца, сердечные аритмии. Все больные обследованы при поступлении в стационар до назначения лечения для исключения влияния комплексной медикаментозной терапии гестоза на данные электрофизиологических исследований.

Вариабельность сердечного ритма (BCP) оценивалась с помощью программно-аппаратного комплекса «ВНС-Ритм», (ООО «Нейрософт», Иваново, РФ). Анализировалось не менее 512 последовательных R-R интервалов. При анализе ритмограмм принята для рас-

четов нормализованная мощность в диапазоне высоких (nHF — normalized high frequency), низких частот (nLF — normalized low frequency) спектра сердечного ритма, выраженная в нормализованных единицах (н. е.) и соотношение HF/LF. Для исследования реакции BCP на смену положения всем беременным проведен неинвазивный кардиорефлекторный тест. Для этого регистрация ритмограмм осуществлялась сначала на левом боку, затем на спине. Оценку кардиорефлекторного теста, отражающую изменчивость нормализованной мощности при смене положения для регистрации ритмограмм, представляет коэффициент $nHF_{s/L} (\%)$. Он вычисляется по формуле: $nHF_{s/L} = 100 \% \cdot (nHF_s - nHF_L) / nHF_L$, где nHF_L — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, зарегистрированная на левом боку; nHF_s — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, зарегистрированная на спине. Подобным образом вычисляется и коэффициент $nLF_{s/L}$.

Изучен полиморфизм Arg389Gly гена бета-1 адренорецептора (ADRB1) — участка гена, от которого зависит взаимодействие рецептора с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [7] и -381T/C гена NPPV — классического фактора, регулирующего уровень натрия [5]. Для исследования препараты тотальной геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) готовили сорбентным методом с использованием набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», РФ). Исходным материалом служила цельная венозная кровь, стабилизированная ЭДТА. Однонуклеотидные полиморфизмы Arg389Gly гена ADRB1 (rs1801253) и -381T/C гена NPPV (rs198389) типировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов (Applied Biosystems, США). В качестве детектирующего амплификатора использовали систему регистрации ПЦР в режиме реального времени «ABI Prism 7500» (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., США). Распределение генотипов проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга. Частота генотипов и аллелей оценена с помощью критерия χ^2 . Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Для оценки статистической значимости различий применен дисперсионный анализ с последующим проведением множественных сравнений, включавших критерии Даннета для равных и неравных дисперсий. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение частот генотипов и аллелей у здоровых беременных и при гестозе для изучаемых полиморфных маркеров соответствовало закону Харди-Вайнберга. Носительство аллеля Gly полиморфизма

Arg389Gly гена ADRB1 преобладало у здоровых беременных — 24 (37,5 %), тогда как при гестозе такое встречалось реже — у 32 (20,25 %) больных ($p = 0,04$). Напротив, носителей гомозиготного генотипа Arg/Arg в контроле было 12 (37,5 %), а при гестозе 50 (63,3 %) ($p < 0,05$). Генетическая предрасположенность к повышению АД у носителей Arg/Arg генотипа полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 показана в ряде исследований [8–9]. Гомозиготы по Arg в 389 кодоне этого гена в ответ на стимуляцию катехоламинами характеризуются большей частотой сердечных сокращений и подъемом АД, чем гомозиготы Gly/Gly. Активация бета-1 адренорецепторов у носителей генотипа Arg/Arg увеличивает секрецию ренина, а их блокада эффективно уменьшает концентрацию этого фактора в крови [7]. Частота других генотипов и аллелей изучаемого полиморфного маркера среди здоровых беременных и при гестозе достоверно не различались: генотип Arg/Gly — 16 (50 %) и 26 (32,9 %), Gly/Gly — 4 (12,5 %) и 3 (3,8 %), аллель Arg — 40 (62,5 %) и 126 (79,75 %) соответственно.

Частота генотипов и аллелей полиморфного маркера -381T/C гена NPPB в изучаемых группах достоверно не различалась: генотип TT отмечен у 14 (43,75 %) здоровых беременных и среди 25 (31,6 %) больных гестозом, TC — 14 (43,75 %) и 36 (45,6 %), CC — 4 (12,5 %) и 18 (22,8 %), аллель T — 42 (65,6 %) и 86 (54,4 %), C — 22 (34,4 %) и 72 (45,6 %) соответственно. Вместе с тем у носителей CC генотипа концентрация мозгового натрийуретического пептида выше, чем у TT гомозигот [6], а уровень этого гормона преобладает при гестозе над таковым у здоровых беременных [10].

В подгруппах полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 изучены показатели BCP (табл. 1). Учитывая малочисленность генотипа Gly/Gly, он был объединен в подгруппу с гетерозиготным вариантом. У здоровых беременных при проведении кардиорефлекторного теста отмечается уменьшение активности вагусных влияний на сердечный ритм при регистрации ритмограмм на спине при

сравнении с таковой на левом боку. Напротив, значения мощности в LF диапазоне спектра были выше на спине. Подобная закономерность теста отчасти объясняется феноменом аорто-кавальной компрессии беременной маткой, при которой адекватное увеличение симпатических влияний на работу сердца компенсирует уменьшенный венозный возврат [11].

У беременных с гестозом происходит уменьшение спектральной мощности HF компонента в обоих положениях для регистрации. Несмотря на это обстоятельство, изменчивость вклада вагусного компонента спектра сердечного ритма при проведении кардиорефлекторного теста у пациенток с гестозом не отличалась от таковой у здоровых беременных. Однако известно, что при проведении пробы с глубоким дыханием у больных с гестозом все-таки отмечается уменьшение спектральной мощности в HF диапазоне [2].

Отмечается тенденция к увеличению мощности низкочастотного компонента у больных гестозом по сравнению с таковой у здоровых беременных. Спектральную плотность мощности LF диапазона некоторые исследователи относят к симпатическим влияниям. В этой связи о гестозе говорят, как о состоянии симпатической гиперактивности [1, 12]. Больные с гестозом при проведении кардиорефлекторного теста демонстрируют достоверно наименьшие показатели изменчивости мощности в LF диапазоне при сравнении со здоровыми беременными. Возможно, это связано со снижением чувствительности барорефлекса при гестозе, так как имеются данные, что барорецепторная активность связана с низкочастотным диапазоном спектра [12–13]. Кроме того, параметры мощности в LF диапазоне спектра сердечного ритма и барорецепторная чувствительность связаны с показателями резистентности маточных артерий, нарушение которой является пусковым механизмом гестоза [13–14]. Однако различия показателей BCP между подгруппами генотипов полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 как у здоровых беременных, так и у пациенток с гестозом статистически незначимы.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ
С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ARG389GLY ГЕНА ADRB1

Показатель ритмограммы	Генотип контрольной группы (n = 32)		Генотип группы с гестозом (n = 79)	
	Arg/Arg	Arg/Gly + Gly/Gly	Arg/Arg	Arg/Gly + Gly/Gly
nHF _L (н.е.)	57,5 ± 5,9	55,8 ± 7,4	34,3 ± 3,6*	34,8 ± 8,4*
nHF _S (н.е.)	47,9 ± 6,2	47,7 ± 6,3	29,8 ± 5,7*	31,1 ± 5,2*
nLF _L (н.е.)	42,4 ± 11,2	44,1 ± 10,4	69,5 ± 14,6	73,5 ± 13,5
nLF _S (н.е.)	52,0 ± 6,4	52,2 ± 12,2	77,1 ± 11,7	79,5 ± 12,8
LF/HF _L	0,73 ± 0,4	0,79 ± 0,6	2,0 ± 1,1*	2,1 ± 1,05*
LF/HF _S	1,08 ± 0,7	1,09 ± 0,4	2,5 ± 0,9*	2,6 ± 1,2*
nHF _{L/S} (%)	-16,5 ± 4,6	-14,5 ± 5,9	-13,1 ± 6,3	-11,2 ± 5,8
nLF _{L/S} (%)	22,3 ± 9,5	18,3 ± 8,4	10,0 ± 4,6*	8,2 ± 4,2*

Примечание: Arg389Gly ADRB1- полиморфизм гена бета-1 адренорецептора; nHF_L — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот на левом боку; nHF_S — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот на спине; nLF_L — нормализованная мощность в диапазоне низких частот на левом боку; nLF_S — нормализованная мощность в диапазоне низких частот на спине; LF/HF_L — соотношение нормализованных значений в диапазоне низких и высоких частот на левом боку; LF/HF_S — соотношение нормализованных значений в диапазоне низких и высоких частот на спине; nHF_{L/S} — коэффициент изменчивости значений мощности в диапазоне высоких частот; nLF_{L/S} — коэффициент изменчивости значений мощности в диапазоне низких частот; н.е. — нормализованные единицы; * — $p < 0,05$ между группами здоровых беременных и больных гестозом.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ГЕСТОЗЕ
И АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ARG389GLY ГЕНА ADRB1 И -381T/C ГЕНА NPPB

Показатель ритмограммы	Комбинации генотипа группы с гестозом			
	Arg/Arg — TT (n = 14)	Arg/Arg — TC + CC (n = 36)	Arg/Gly + Gly/Gly — TT (n = 11)	Arg/Gly + Gly/Gly — TC + CC (n = 18)
nHF _L (н.е.)	32,7 ± 5,5	30,5 ± 3,6	34,3 ± 2,9	36,8 ± 7,1
nHF _S (н.е.)	29,1 ± 7,1	27,4 ± 2,9	29,9 ± 3,4	32,0 ± 4,7
nLF _L (н.е.)	65,1 ± 10,3	72,1 ± 5,9	69,4 ± 7,9	70,0 ± 10,6
nLF _S (н.е.)	71,5 ± 5,9	77,4 ± 9,8	75,9 ± 13,1	76,9 ± 8,4
LF/HF _L	2,0 ± 0,4	2,42 ± 0,9	2,02 ± 1,1	1,9 ± 0,2
LF/HF _S	2,4 ± 0,7	2,8 ± 1,2	2,5 ± 0,9	2,4 ± 1,1
nHF _{L/S} (%)	-11,0 ± 1,8	-10,2 ± 3,3	-12,8 ± 4,5	-13,0 ± 5,3
nLF _{L/S} (%)	10,2 ± 1,3	7,2 ± 1,5*	9,4 ± 1,3	9,9 ± 1,4

Примечание: Arg389Gly ADRB1 — полиморфизм гена бета-1 адренорецептора; -381T/C NPPB — полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида; nHF_L — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот на левом боку; nHF_S — нормализованная мощность в диапазоне высоких частот на спине; nLF_L — нормализованная мощность в диапазоне низких частот на левом боку; nLF_S — нормализованная мощность в диапазоне низких частот на спине; LF/HF_L — соотношение нормализованных значений в диапазоне низких и высоких частот на левом боку; LF/HF_S — соотношение нормализованных значений в диапазоне низких и высоких частот на спине; nHF_{L/S} — коэффициент изменчивости значений мощности в диапазоне высоких частот; nLF_{L/S} — коэффициент изменчивости значений мощности в диапазоне низких частот; н.е. — нормализованные единицы; * — $p < 0,05$ между подгруппой Arg/Arg — TC + CC и другими подгруппами.

Данные анализа ВСП в подгруппах больных гестозом в зависимости от ассоциаций полиморфного маркера Arg389Gly гена ADRB1 и -381T/C гена NPPB представлены в таблице 2. Результаты кардиорефлекторного теста для LF компонента спектра сердечного ритма в подгруппе Arg/Arg — TC+CC показали достоверно наименьшую вегетативную реактивность в этом диапазоне при сравнении с другими подгруппами больных с гестозом. Уменьшение объема циркулирующей плазмы при гестозе, наиболее вероятно, связано с нарушением обмена натрия, сочетающимся с гиперсимпатикотонией и снижением чувствительности барорефлекса [12]. Видимо, поэтому в подгруппе с «генотипом риска» установлено наиболее выраженное уменьшение вегетативной реактивности в низкочастотном диапазоне сердечного ритма.

Таким образом, существует взаимосвязь полиморфных маркеров генов, влияющих на обмен натрия, с особенностями автономной регуляции сердечного ритма в условиях формирования гестоза.

Выводы

У больных гестозом преобладает носительство генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Arg389Gly гена ADRB1.

Возникновение гестоза сопровождается достоверным уменьшением вагусных влияний на ритм сердца и наименьшей вегетативной реактивностью в низкочастотном диапазоне спектра сердечного ритма.

Наименьшая вегетативная реактивность в LF диапазоне спектра сердечного ритма у пациенток с гестозом связана с комбинацией генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 и аллеля С полиморфного маркера -381T/C гена NPPB, влияющих на обмен натрия.

Литература

1. Fischer T., Schobel H.P., Frank H. et al. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 34, № 6. — P. 443–448.

2. Yang Ch.C.H., Chao T.C., Kuo T.B.J., Yin C.S., Chen H.I. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR // Am. J. Physiol. (Heart. Circ. Physiol.) — 2000. — Vol. 278, № 4. — P. 1269–1273.

3. Molino P., Veglio F., Genova G.C. et al. Baroreflex control of heart rate is impaired in pre-eclampsia // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13, № 3. — P. 179–183.

4. McNeely J.D., Windham B.G., Anderson D.E. Dietary sodium effects on heart rate variability in salt-sensitivity of blood pressure // Psychophysiology — 2008. — Vol. 45, № 3. — P. 405–411.

5. Newton-Cheh Ch., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41, № 3. — P. 348–353.

6. Takeishi Y., Toriyama S., Takabatake N. et al. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2007. — Vol. 362, № 2. — P. 480–484.

7. Bruck H., Leineweber K., Temme T. et al. The Arg389Gly beta 1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46, № 11. — P. 2111–2115.

8. Leineweber K., Heusch G. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases // Br. J. Pharmacol. — 2009. — Vol. 158, № 1. — P. 61–69.

9. Минушкина Л.О., Никитин А.Г., Бражник В.А. и др. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β-адренореактивных структур // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 1. — С. 9–15.

10. Tihtonen K.M., Kööbi T., Vuolteenaho O., Huhtala H.S., Uotila J.T. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 196, № 4. — P. 328.e1–e7.

11. Kuo C.D., Chen G.Y., Yang M.J., Lo H.M., Tsai Y.S. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy // Br. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 84, № 3. — P. 323–329.

12. Courtar D.A., Spaanderman M.E., Aardenburg R. et al. Low plasma volume coincides with sympathetic hyperactivity and reduced baroreflex sensitivity in formerly preeclamptic patients // J. Soc. Gynecol. Invest. — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 48–52.

13. Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери // Бюлл. СО РАМН. — 2006. — № 3. — С. 52–59.

14. Voss A., Baumert M., Baier V., Stepan H., Walther T., Faber R. Autonomic cardiovascular control in pregnancies with abnormal uterine perfusion // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 306–312.