

nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e5.

23. Gagnon C et al. Inverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.

24. Malacco E (coordinator), Castiglioni G, Corradi L et al. Zofenopril in the treatment of essential hypertension: a multicentre study for the assessment of dose response curves by means of 24-hour blood pressure monitoring – Menarini Ricerche SpA.

25. Carrè A. Multicentre, randomised, double-blind, 2-arm parallel group comparison of the efficacy and safety of Zofenopril (30 mg od and 60 mg od) versus enalapril (20 mg od or 40 mg od) for 12 weeks in patients with mild to moderate essential hypertension – Menarini France.

26. Perlík F. Comparative evaluation of the anti-hypertensive effect of Zofenopril – an angiotensin converting enzyme inhibitor – versus atenolol,

in the treatment of mild to moderate hypertension. Multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study – Menarini Ricerche SpA.

27. Harrison F, Clark WIC, Bertolotti M et al. Randomised, double-blind, phase III study to compare the therapeutic efficacy of Zofenopril and amlodipine in the treatment of uncomplicated mild to moderate essential hypertension – Menarini Ricerche SpA.

28. Malacco E, Piazza S, Omboni S. Zofenopril versus lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a multicentre, randomised, double-blind study. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (3): 175–82.

29. Leonetti G et al. A similar 24 h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in essential hypertensive patients. ESH Annual Meeting, Milan, June 2005.

30. Zancibetti et al. Data on File.

31. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators: The effect of the angiotensin-converting,

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Н.П.Дорофеева, А.А.Кастанаян, С.В.Шлык, В.В.Дорофейков*, А.А.Барбина*, О.И.Нахрацкая, Р.Л.Калмаков, А.А.Дмитриева, Р.В.Сидоров, С.В.Гребенюк, А.А.Зубкова, А.И.Козаренко
Ростовский государственный медицинский университет, *ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росгосздрава, Санкт-Петербург

Резюме. Целью исследования является поиск связи полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена (АТГ) и рецепторов типа 1 ангиотензина II с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). Обследованы 100 человек, в том числе 80 больных ИБС, 10 пациентов с гипертонической болезнью, 10 здоровых лиц. Показано отсутствие ассоциации ID полиморфизма гена АПФ, MT полиморфизма гена АТГ и AC полиморфизма гена ATR1 с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных ИБС и АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система.

GENE polymorphism of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension and coronary heart disease complicated by chronic heart failure

N.P. Dorofeev, A.A. Kastanayan, S.V. Shlyk, V.V. Dorofeykov, A.A. Barbina, O.I. Nakhratskaya, R.L. Kalmakov, A.A. Dmitrieva, R.V. Sidorov, S.V. Grebenyuk, A.A. Zubkova, A.I. Kozarenko

Summary. The purpose of the study was to search for an association of the gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (ATG) and type 1 receptors of angiotensin II with the risk for chronic heart failure in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH). A hundred persons, including 80 patients with CHD, 10 patients with hypertensive disease, and 10 healthy individuals were examined. There was no association of the ID gene polymorphism of ACE, MT gene polymorphism of ATG, and the AC gene polymorphism of ATR1 with the risk for heart failure in patients with CHD and AH.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, gene polymorphism, renin-angiotensin system.

Последнее десятилетие XX века стало временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в кардиологию. Изменению генной экспрессии отводится важная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Идентифицирован полиморфизм десятков генов, претендующих на роль их генетических маркеров, и в первую очередь основных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гена ангиотензиногена (АТГ) и гена рецепторов 1 типа ангиотензина II (АТР1).

Одним из ключевых звеньев РАС является активность АПФ. Уровень АПФ в организме примерно на 50% находится под генетическим контролем [1–2]. К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [3–4], внезапной смертью [5], артериальной гипертензией (АГ) [6], гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [7], гипертрофической кардиомиопатией [8], дисфункцией эндотелия [9]. Однако на сегодняшний день остается малоизученной связь полиморфизма гена АПФ с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных

ИБС. Оптимистические результаты первых работ в данном направлении в последующем были поставлены под сомнение в более крупных исследованиях.

Для гена АТГ описано 15 различных полиморфных состояний, из них наиболее активно изучается полиморфизм, приводящий к замене метионина (М) в 235-м положении АТГ на треонин (Т) – М235Т. По данным ряда авторов, полиморфизм М235Т ассоциируется с повышением активности АТГ плазмы крови, увеличением содержания ангиотензина II (АII) и, следовательно, с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. В целом анализ литературы показывает, что сегодня нет оснований считать структурный полиморфизм гена АТГ значимой детерминантой сердечно-сосудистого ремоделирования, однако его роль в данном процессе не исключается, особенно с учетом возможных ген-генных взаимодействий.

Ген АТР1 локализуется в 3-й хромосоме (3q21–3q25). A. Bonnardeaux и соавт. [12] описали 16 его полиморфных состояний, из которых влияет на функциональную активность рецептора и эффекты АII в клетке только мутация в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена, приводящая к замене аденина (А) на ци-

Глюкобай®

акарбоза

**ПЕРВЫЙ препарат, доказавший
возможность предотвращения
сахарного диабета 2 типа
и его сердечно-сосудистых
осложнений**



• «СТОП – инсулин-
независимый
сахарный диабет»

**ГЛЮКОБАЙ, снижая постпрандиальную
гипергликемию (через 2 часа после еды)
у лиц с нарушенной толерантностью
к глюкозе:**

- на **36%** уменьшил риск перехода в сахарный диабет 2 типа¹;
- на **91%** уменьшил риск развития инфаркта миокарда²;
- на **49%** уменьшил возникновение любого сердечно-сосудистого события²;
- на **34%** снизил частоту развития новых случаев артериальной гипертензии²



Bayer HealthCare

тозин (С) – полиморфизм А1166С. Функциональная значимость полиморфизма гена АТР1 в развитии АГ и ИБС до настоящего времени не определена, а данные литературы отличаются заметной противоречивостью.

Наличие столь противоречивых данных о связи полиморфизма генов РАС с развитием сердечно-сосудистых заболеваний можно объяснить национальными особенностями, использованием разных методик определения полиморфизма, неоднородностью обследованных групп по полу, возрасту, наличию или отсутствию факторов риска заболевания [13].

Материал и методы

В исследование включены 100 человек, в том числе 80 больных ИБС – стабильной стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК). У 40 пациентов был в анамнезе инфаркт миокарда (Q+). В основные группы вошли по 25 больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, и 10 пациентов с ХСН IV ФК. В качестве групп сравнения использованы данные 10 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 10 пациентов ИБС без клинических проявлений ХСН. В контрольную группу включены 10 здоровых лиц.

Все обследованные мужчины находились в возрасте 40–69 лет ($58,5 \pm 4,8$ года). Группы сопоставимы по возрасту, полу, величине ФК стенокардии и сердечной недостаточности (СН), уровню артериального давления (АД). Средняя продолжительность ИБС составила $8,2 \pm 3,8$ года, СН – $3,7 \pm 1,9$ года, АГ – $9,6 \pm 3,4$ года. Клинический диагноз установлен на основании общепринятых критериев и подтвержден при комплексном обследовании, включающем велоэргометрию, суточные ЭКГ и мониторинг АД, дистанцию 6-минутной ходьбы, ЭКГ в условиях специализированного стационара.

Критериями исключения были ИМ менее чем за 6 мес от начала исследования, мерцательная аритмия, уровень АД в группах ИБС 140/90 мм рт. ст. и выше, в группе АГ 180/110 мм рт. ст. и выше, симптоматическая АГ, сахарный диабет, инсульт любой этиологии менее чем за 6 мес от начала исследования, наличие регулярной предшествующей терапии.

У всех обследованных при госпитализации изучали характер полиморфизма ID гена АПФ, МТ полиморфизма гена АТГ и АС полиморфизма гена АТР1. Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови стандартными методами. Амплификацию полиморфного участка изучаемых генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), после чего полученные фрагменты подвергались электрофоретическому воздействию в полиакриламидном геле. Для генов АТГ и АТР1 в последующем проводили рестрикцию ПЦР продукта эндонуклеазой.

Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вейнберга. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов в обследованных группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение генотипов генов РАС во всех обследованных группах соответствовало равновесию Харди–Вейнберга, а частота встречаемости аллелей была аналогичной популяциям западно-европейских стран [14, 15].

Сравнительный анализ частот распределения генотипов и аллелей гена АПФ показал (табл. 1), что достоверных различий между всеми группами наблюдения получено не было. Частота встречаемости II генотипа

колебалась от 0,16 у пациентов с ИБС, осложненной ХСН III ФК, до 0,30 в группе контроля и ИБС с ХСН IV ФК ($p>0,05$). Максимальные значения частоты гетерозигот зарегистрированы у здоровых лиц и обследованных с ГБ (0,70), минимальные – у больных с ХСН IV ФК (0,50, $p>0,05$).

Обращает внимание, что частота генотипа DD нарастала параллельно степени тяжести ХСН от 0,15 в группе сравнения ИБС без ХСН до 0,20 у пациентов с IV ФК. Однако указанная динамика не являлась статистически значимой. Также не выявлено достоверных различий в частотах встречаемости аллелей I и D во всех обследованных группах.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии зависимости между степенью тяжести ХСН и полиморфизмом ID гена АПФ у больных ИБС.

При анализе частоты встречаемости генотипов в каждой из групп наблюдения выявлено, что среди здоровых лиц достоверно преобладал генотип ID над генотипом II (0,7 и 0,3 соответственно, $p<0,05$), гомозиготы по аллелю D не встречались. Соотношение аллелей I/D составило 0,65/0,35 ($p>0,05$).

В первой группе сравнения с ГБ без клинических проявлений ХСН также достоверно чаще встречались гетерозиготы. Генотип DD выявлен только у одного больного. Соотношение аллелей I и D было статистически незначимо (0,55/0,45). Аналогичные результаты получены и во второй группе сравнения. У пациентов с ИБС без ХСН генотип ID преобладал как над II, так и над генотипами ID ($p<0,05$). Частота гомозигот по аллелям I и D была практически одинаковой (0,20 и 0,15). Соотношение аллелей I/D составило 0,53/0,47 ($p>0,05$).

При сравнительном анализе вариантов распределения генотипов среди больных ИБС, осложненной ХСН II–IV ФК, получены следующие результаты. У пациентов с II ФК достоверно чаще встречался генотип ID (0,56). Частота обнаружения генотипов II и DD составила 0,28 и 0,16 соответственно. Соотношение аллелей I/D равнялось 0,56/0,44 ($p>0,05$). В группе больных ХСН III ФК генотип ID также встречался чаще, чем генотипы II и DD ($p<0,05$). Однако появилась тенденция к преобладанию генотипа DD над II, что привело к изменению соотношения аллелей I/D (0,44/0,56, $p>0,05$). Исключение

составили пациенты с ИБС, осложненной ХСН IV ФК, у которых существенных различий частот встречаемости генотипов и аллелей не выявлено. Соотношение аллелей I и D равнялось 0,55/0,45 ($p>0,05$).

Таким образом, преобладание генотипа ID гена АПФ в контроле, двух группах сравнения с ГБ и ИБС без ХСН и основных группах ИБС, осложненной ХСН II–III ФК, подтверждает отсутствие ассоциации полиморфизма ID гена АПФ с риском развития ХСН у больных ИБС.

В табл. 2 представлено распределение частот генотипов и аллелей гена АТГ в группах наблюдения. При анализе полученных данных отмечено, что частота генотипа MM была максимальной в контрольной группе (0,5) и снижалась по мере нарастания ФК ХСН до 0,2 у больных ИБС с ХСН IV ФК. У лиц с ГБ без ХСН и у пациентов с ИБС, осложненной II ФК ХСН, значения оказались равными 0,4, причем все различия между группами не являлись достоверными ($p>0,05$).

Частота генотипа MT также статистически значимо не различалась между контролем, двумя группами сравнения и основными группами обследованных. Значения колебались от 0,64 (II ФК) до 0,3 (ГБ). Аналогичные результаты получены при сравнении групп наблюдения по частоте встречаемости генотипа TT гена АТГ.

При раздельном анализе каждой из включенных в исследование групп обращает внимание значительное (в 5 раз) снижение гомозигот по T-аллелю среди здоровых лиц по сравнению с M-гомозиготами ($p<0,05$). В связи с этим различия в частоте встречаемости аллелей M и T стали статистически значимыми и их соотношение составило 0,70/0,30 ($p<0,05$). С определенной степенью осторожности можно предположить, что генотип MM и аллель M гена АТГ оказывают защитную роль в отношении развития АГ и ИБС. Однако наличие только одного пациента с генотипом TT в контрольной группе не позволяет сделать окончательного заключения.

В группе ИБС с ХСН III ФК получены достоверно более низкие значения частоты генотипа TT по сравнению с генотипами MM и MT (0,12 против 0,4 и 0,48 соответственно, $p<0,05$), что, однако, не привело к достоверному изменению соотношения аллелей M и T (0,64/0,36, $p>0,05$).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей гена АПФ в группах наблюдения

Группы	Генотип						Аллель	
	II		ID		DD		I	D
	n	частота	n	частота	n	частота	частота	частота
Контроль (n=10)	3	0,30	7	0,70*	0	0,00	0,65	0,35
ГБ+ХСН 0 (n=10)	2	0,20	7	0,70*	1	0,10*	0,55	0,45
ИБС+ХСН 0 (n=20)	4	0,20	13	0,65*	3	0,15*	0,53	0,47
ИБС+ХСН II (n=25)	7	0,28	14	0,56*	4	0,16*	0,56	0,44
ИБС+ХСН III (n=25)	4	0,16	14	0,56*	7	0,28*	0,44	0,56
ИБС+ХСН IV (n=10)	3	0,30	5	0,50	2	0,20	0,55	0,45

Примечание. n – число человек с указанным генотипом; * – $p<0,05$ с генотипом II; * – $p<0,05$ с генотипом ID.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена АТГ в группах наблюдения

Группы	Генотип						Аллель	
	MM		MT		TT		M	T
	n	частота	n	частота	n	частота	частота	частота
Контроль (n=10)	5	0,50	4	0,40	1	0,10*	0,70	0,30®
ГБ+ХСН 0 (n=10)	4	0,40	3	0,30	3	0,30	0,55	0,45
ИБС+ХСН 0 (n=20)	5	0,25	8	0,40	7	0,35	0,45	0,55
ИБС+ХСН II (n=25)	6	0,24	16	0,64*	3	0,12*	0,56	0,44
ИБС+ХСН III (n=25)	10	0,40	12	0,48	3	0,12**	0,64	0,36
ИБС+ХСН IV (n=10)	2	0,20	5	0,50	3	0,30	0,45	0,55

Примечание. * – $p<0,05$ с генотипом MM; * – $p<0,05$ с генотипом MT; ® – $p<0,05$ с аллелем M.

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей гена АТР1 в группах наблюдения

Группы	Генотип						Аллель	
	АА		АС		СС		А	С
	п	частота	п	частота	п	частота	частота	частота
Контроль (n=10)	4	0,40	5	0,50	1	0,10*	0,65	0,35
ГБ+ХСН 0 (n=10)	4	0,40	6	0,60	0	0,00	0,70	0,30®
ИБС+ХСН 0 (n=20)	12	0,60	7	0,35	1	0,05**	0,78	0,22®
ИБС+ХСН II (n=25)	8	0,32	16	0,64*	1	0,04**	0,64	0,36
ИБС+ХСН III (n=25)	9	0,36	14	0,56	2	0,08**	0,64	0,36
ИБС+ХСН IV (n=10)	6	0,60	3	0,30	1	0,10*	0,75	0,25®

Примечание. * – $p < 0,05$ с генотипом АА; ** – $p < 0,05$ с генотипом АС; ® – $p < 0,05$ с аллелем А.

Таким образом, полученные результаты не позволяют считать структурный полиморфизм гена АТР1 значимым в развитии АГ, ИБС и ХСН.

Распределение генотипов и аллелей гена АТР1 представлено в табл. 3. Как видно, все группы наблюдения статистически значимо не отличались от контроля и между собой. Генотип СС или не встречался вообще (в группе ГБ), или был выявлен только у одного обследованного (в группах контроля, ИБС без ХСН, с II и IV ФК). В связи с этим полученные достоверные различия в указанных группах в соотношении аллелей А и С нельзя считать убедительными.

Приведенные данные не подтверждают участия А1166С полиморфизма гена АТР1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Обсуждение

Ключевая роль в развитии ХСН у больных АГ и ИБС принадлежит РАС, что объясняет интерес к изучению генетических детерминант ее дисфункции. Анализ литературы показывает, что количество исследований, посвященных роли полиморфизма генов АПФ, АТР1 и АТР1 в развитии ХСН, достаточно велико, но их противоречивые данные не позволяют на сегодняшний день сделать окончательный вывод об ассоциации с ХН. Оптимистические результаты первых работ в данном направлении в последующем были поставлены под сомнение в более крупных исследованиях.

Поскольку генотип DD гена АПФ ассоциируется с повышенной активностью фермента [16], логичным было предположить, что среди больных ИБС, осложненной ХСН II–IV ФК, будут преобладать генотип DD и аллель D. Однако нами получены противоположные результаты. Частоты встречаемости аллелей I и D достоверно не различались во всех обсуждаемых группах и отмечалась отчетливая тенденция к преобладанию аллеля I.

Еще в 1992 г. в первом многоцентровом контролируемом исследовании ЕСТПМ была установлена высокая частота встречаемости генотипа DD гена ACE у пациентов с ХСН, что в последующем подтвердили другие исследователи [17]. Метаанализ 145 исследований с общим количеством наблюдений 49 959, проведенный в 1997 г. J.Steassen и соавт. [13], показал, что риск развития ХСН у людей с генотипом DD по сравнению с генотипом ID был выше на 45%. R.Butler и соавт. [18] проанализировали базу данных системы Medline с 1990 по 1997 г. Результаты также свидетельствуют о влиянии генотипа DD на риск развития ХСН, но только в подгруппах пациентов, не имеющих классических факторов риска ИБС.

В то же время П.Ю.Кириченко [19] у больных ИБС, перенесших ИМ с развитием ХСН, не выявил достоверных различий в распределении генотипов гена АПФ по сравнению с больными ХСН в целом. Различия касались только пациентов с ХСН IIБ и III стадиями, у которых достоверно чаще встречался аллель D. Ряд исследователей также подтвердили большую частоту встречае-

мости генотипа DD у пациентов с конечной стадией ХСН [20].

В нашем исследовании статистически значимых различий в частоте генотипов и аллелей гена АПФ между II–IV ФК ХСН выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии зависимости между степенью тяжести ХСН и полиморфизмом ID гена АПФ у больных ИБС.

Связь полиморфизма М235Т гена АТР1 с риском развития ХСН неоднозначна. Наше исследование не выявило достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей АТР1 в группах больных с ГБ и ИБС с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и у обследованных с ИБС, осложненной ХСН II–IV ФК. Полученные данные позволяют предполагать отсутствие ассоциации между полиморфизмом МТ гена АТР1 и возникновением ХСН у больных ИБС.

В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о связи полиморфизма М235Т гена АТР1 с развитием ХСН. Предполагается, что полиморфизм М235Т гена АТР1 может быть фактором риска развития ИБС. С.Fatini и соавт. [4] обнаружили большую частоту встречаемости аллеля Т у больных ИБС по сравнению с контролем (0,48 и 0,39 соответственно). Подобные результаты были получены в работе J.Rodriguez-Perez и соавт. [21]. Причем японские исследователи показали, что полиморфизм М235Т может быть самостоятельным фактором риска ИБС у людей, не имеющих других общепризнанных факторов риска: с нормальным индексом массы тела, не курящих, без отягощенного анамнеза по ИБС, с генотипом II гена АПФ [22]. Считается, что генотип MM гена АТР1 имеет отрицательную ассоциацию с риском развития ИБС [23].

Данные литературы о роли полиморфизма гена АТР1 в возникновении ХСН отличаются заметной противоречивостью. В настоящей работе не выявлено различий в частоте встречаемости генотипов АА, АС и СС, аллелей А и С гена АТР1 в группах здоровых лиц и больных ГБ и ИБС без ХСН, а также в основных группах ИБС, осложненной ХСН.

Большинство исследователей в своих работах доказали, что аллель А гена АТР1 не ассоциируется с повышенным риском возникновения ХСН [12, 24]. Рядом авторов показана достоверно большая частота выявления генотипа СС гена АТР1 у больных с ХСН, развившейся на фоне ИМ [25].

Вместе с тем некоторые исследователи вообще не выявили различий в распределении генотипов АТР1 и частоты встречаемости аллеля С среди пациентов с ХСН после перенесенного ИМ и у здоровых лиц [26–28].

Таким образом, проведенное нами исследование не выявило ассоциации полиморфизма ID гена АПФ, полиморфизма МТ гена АТР1 и полиморфизма АС гена АТР1 с риском развития ХСН у больных ИБС и АГ.

Литература

1. Danse A, Schalekamp MA, Bax WA et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387–8.

2. Cambien F, Alenc-Gelas F, Herbeth B et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1998; 43: 774–80.
3. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375–9.
4. Fatini C, Abbate R, Pepe G et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000; 21: 633–8.
5. Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 162–7.
6. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am J Hypertens* 1995; 8: 95–7.
7. Nakabayashi K, Matsushita S, Matsuo H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects cardiac weight. *Circulation* 2000; 101: 148–51.
8. Lecbin M, Quicones MA, Omran A et al. Angiotensin-I-converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808–12.
9. Mulder HJ, van Geel PP, Scholte MJ et al. PREDACE trial. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREDACE trial. *Heart* 2003; 89: 557–8.
10. Bloem LJ, Mamatunga AK, Takeda R. The Serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995; 95: 948–53.
11. Daner AH, Derck FH, Heise HW et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998; 16: 1879–83.
12. Bommardeau A, Davies E, Jemmouat X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–9.
13. Staessen JA, Gmochio G, Wang JG et al. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 401–22.
14. Cambien F, Poirier O, Fecier J et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–4.
15. Tiret L, Kee F, Poirier O et al. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1991–2.
16. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analysis of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 484–92.
17. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708–12.
18. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997; 93: 391–400.
19. Капиченко ПЮ. Роль гемодинамических, конституционных и генетических факторов в формировании хронической недостаточности кровообращения. Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2001.
20. Candy GP, Skudicky D, Mueller UK et al. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 740–4.
21. Rodriguez-Perez JC, Rodriguez-Esparragon F, Hernandez-Perera O. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGE study. Prospective Cardiac Gene. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1536–42.
22. Katsuya T, Koike G, Yee TW et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1600–3.
23. Cong ND, Hamaguchi K, Saikawa T et al. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects. *Am J Med Sci* 1998; 316: 339–44.
24. Xiang K, Zhong T, Sun D, Li J. The Relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease, hypertension and diabetes mellitus in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Za Zhi* 1998; 15: 9–12.
25. Zedda N, Onni S, Angius A et al. Does a genetic predisposition for infarction expansion exist? Evaluation of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system. *H Cardiologia* 1997; 42: 281–5.
26. Hamon M, Amant C, Bauders C et al. Dual determination of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor genotypes as predictors of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 81: 79–81.
27. Hamon M, Fradin S, Dentzet A et al. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2003; 89: 321–5.
28. Poirier O, Georges J-L, Ricard S et al. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. *Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde*. *J Hypertens* 1998; 16: 1443–7.

Параметры суточного мониторинга артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна

Н.Э.Звартау¹, Ю.В.Свиричев¹, О.П.Ротарь¹, А.Л.Калинкин², А.О.Конради¹

¹ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росгосздора, Санкт-Петербург, ²Городская клиническая больница №83, Москва

Резюме. Цель работы: определение особенностей антропометрических показателей и параметров суточного мониторинга артериального давления (АД) у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАПС). **Материал и методы.** Суточное мониторирование АД и измерение антропометрических показателей проводились у 100 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией, которые по результатам полисомнографического исследования были разделены на две группы в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне. **Результаты.** У больных с СОАПС в большинстве случаев диагностируется андронидный тип ожирения. При этом при сопоставлении массы тела и индекса массы тела окружность талии и шеи у больных с СОАПС больше по сравнению с больными без нарушений дыхания во сне. Особенности артериальной гипертензии у больных с нарушениями дыхания во сне заключаются в повышении преимущественно диастолического АД как в ночные, так и дневные часы, более высокий уровень систолического и диастолического АД в ранние утренние часы, показатели нагрузки АД в ночные часы и нарушения циркадного ритма АД с отсутствием его адекватного снижения ночью. **Заключение.** Таким образом, выявленные особенности антропометрических параметров и артериальной гипертензии позволяют отнести пациентов с СОАПС к группе высокого риска развития как метаболических нарушений, так и сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, ожирение, артериальная гипертензия.

The values of 24-monitoring of blood pressure in patients with obesity, arterial hypertension, and the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

N.E. Zvartau, Yu.V. Sviryaev, O.P. Rotar, A.L. Kalinkin, A.O. Konradi

Summary. Objective: to determine anthropometric indices and the parameters of 24-hour blood pressure (BP) monitoring in patients with obesity, arterial hypertension and the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Materials and methods. 24-hour BP monitoring and measurements of anthropometric indices were made in 100 obese patients with arterial hypertension, who were