

И.А. Дудченко, Л.Н. Приступа, А.В. Атаман, В.Ю. Гарбузова

Сумский государственный университет, Украина

## Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела

**Цель исследования:** определить влияние полиморфизмов Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  и T393C гена GNAS1 на частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). **Пациенты и методы:** в исследовании принимали участие 166 пациентов с АГ и 90 практически здоровых лиц. Пациенты основной группы были распределены в зависимости от ИМТ на 3 подгруппы: I подгруппа — с нормальной массой тела, II подгруппа — с избыточной массой тела, III подгруппа — с ожирением. Полиморфизм генов определяли при помощи полимеразной цепной реакции и последующего анализа рестрикционных фрагментов. **Результаты:** у пациентов II и III подгруппы при наличии генотипов Arg389Arg, Arg389Gly наблюдали более высокие показатели ЧСС и САД, чем у носителей генотипа Gly389Gly ( $p = 0,010$  и  $p = 0,001$ ;  $p = 0,010$  и  $p = 0,001$ , соответственно). При анализе ДАД найдена зависимость его величины от полиморфизма Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  только в I подгруппе ( $p < 0,001$ ). При анализе полиморфизма T393C гена GNAS1 только у пациентов III подгруппы имела место тенденция к более высокой ЧСС у носителей генотипа T393T относительно генотипа C393C, но эта разница не была статистически значимой ( $p = 0,191$ ). **Выводы:** установлена прямая зависимость ЧСС и САД у больных АГ с избыточной массой тела и ожирением от полиморфизма Arg389Gly гена ADR $\beta_1$ ; у больных АГ с нормальной массой тела от этого полиморфизма зависит ДАД. Клинические проявления АГ от полиморфизма T393C гена GNAS1 не зависят.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, G-белок,  $\beta_1$ -адренорецепторы, артериальное давление, частота сердечных сокращений. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 40–46)

### Введение

На протяжении последних лет на фоне развития урбанизации все более актуальной становится проблема повышения распространенности т.н. болезней цивилиза-

ции. Особого внимания заслуживает вопрос распространения артериальной гипертензии (АГ), ассоциированной с ожирением. Несмотря на глобальное социальное значение этого заболевания, уровень его профилактики и лечения остается недостаточным. Данная тенденция

I.A. Dudchenko, L.N. Pristupa, A.V. Ataman, V.Yu. Garbuzova

Sumy State University, Ukraine

## Genetic Dependency of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Arterial Hypertension and Obesity

**Background:** The aim of the study was to determine the effect of gene polymorphisms Arg389Gly ADR $\beta_1$  gene and T393C gene GNAS1 on the level of heart rate (HR), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) in hypertensive patients according to body mass index (BMI). **Patients and methods:** The study involved 166 patients with hypertension and 90 healthy individuals. Patients of the main group was divided according to BMI into three subgroups: I subgroup — with normal body weight, II subgroup — overweight, III subgroup — obesity. Gene polymorphism is determined using polymerase chain reaction and subsequent analysis of restriction fragments. **Results:** Patients from subgroups II and III, who had presence of genotypes Arg389Arg, Arg389Gly, had higher HR, SBP than in patients with genotype Gly389Gly ( $p = 0,010$  and  $p = 0,001$ ;  $p = 0,010$  and  $p = 0,001$ , respectively). In the analysis of DBP, the dependence of its level of polymorphism Arg389Gly of ADR $\beta_1$  gene was found only in I subgroup ( $p < 0,001$ ). During the analysis of polymorphism T393C of GNAS1 gene only in patients from III subgroup was found a higher heart rate in patients with T393T genotype relatively to C393C genotype, but this difference was not statistically significant ( $p = 0,191$ ). **Conclusion:** There is a direct correlation between HR and SBP in hypertensive patients with overweight and obesity from polymorphism Arg389Gly of ADR $\beta_1$  gene, in hypertensive patients with normal body weight from this polymorphism depends DBP. Clinical manifestations of hypertension do not depend on polymorphism T393C of GNAS1 gene.

**Key words:** gene polymorphisms, G-protein,  $\beta_1$ -adrenergic receptors, blood pressure and heart rate.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 40–46)

наблюдается в связи с бессимптомным течением АГ и небрежным отношением пациентов к своему здоровью. В связи с вышесказанным, АГ может длительное время оставаться недиагностированной: до тех пор, пока не возникнут осложнения. Своевременное выявление АГ, назначение антигипертензивной терапии позволит существенно уменьшить число осложнений и снизить уровень смертности. Результаты последних исследований показывают, что риск развития АГ и тяжесть ее клинического течения зависят от многих факторов, в т.ч. на 35–69% от генетических особенностей пациентов, на 31–50% от образа жизни самого пациента и на 10–15% от факторов внешней среды [1].

Как показал анализ научной литературы, проблеме взаимосвязи АГ и ожирения с полиморфизмом генов посвящены исследования ученых многих стран мира: США, Китая, Финляндии, Индии, России и др. Эта проблема актуальна и для Украины. Результаты исследований, полученные учеными разных стран, подтверждают тезис о том, что частота того или иного полиморфизма, его влияние на степень развития заболевания зависят и от этнической принадлежности пациента.

Известен факт о влиянии на АГ физиологических факторов, которые играют важную роль в поддержании нормального уровня артериального давления (АД) и массы тела. Нарушение их работы может привести к развитию АГ и ожирения. К таким нарушениям относятся, в частности, гиперактивацию симпатоадреналовой системы (САС) [2]. Определено, что уровень АД прямо пропорционален уровню активации САС, и около 50% всех случаев гипертонии можно отнести к патологии САС [3]. Увеличение активности САС было зафиксировано и при изучении систоло-диастолической и изолированной систолической АГ независимо от возраста, а также у беременных и при «гипертензии белого халата» [4, 5]. Негативные эффекты гиперкатехоламинемии обусловлены как прямым кардиотоксическим действием, так и нарушением чувствительности рецепторного аппарата сердца к медиаторам САС. Избыточная концентрация норадреналина способствует возникновению гипертрофии миокарда, повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), вазоконстрикции периферических и коронарных сосудов, нарушению сердечного ритма, сопровождается ускорением сердечного ритма, усилением сократительной функции миокарда, повышением тонуса венозных сосудов и увеличением притока крови к сердцу, а также сужением артериол и повышением потребления кардиомиоцитами кислорода [6].

При развитии ожирения также наблюдается гиперактивация САС [7]. Этот факт был подтвержден, в частности, при определении повышенного содержания норадреналина в моче, концентрация которого повышается пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ), с одной стороны, и при снижении активности САС при уменьшении ИМТ — с другой [8]. Одновременно с этим была определена взаимосвязь САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, при активации САС происходит повышение секреции ренина почками. Кроме того, под влиянием катехоламинов повышается содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что стимулирует экспрессию ангиотензиногена в адипоцитах человека [9]. В свою очередь, повышение уровня ангиотензина II усиливает активность САС и активирует термогенез [10]. Таким образом, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ожирении также может приводить к активации САС.

В ходе научных исследований было установлено, что и G-белки, и G-белоксвязанные рецепторы имеют большое значение для сердечно-сосудистого гомеостаза в физиологических и патофизиологических условиях [11]. Хотя общее число таких рецепторов насчитывает до 1000, одни из основных — рецепторы САС, в особенности β-адренорецепторы:  $ADR\beta_1$ ,  $ADR\beta_2$ ,  $ADR\beta_3$ . Каждый из этих рецепторов кодируется отдельным геном. Согласно данным исследований, наибольшее значение в развитии сердечно-сосудистой патологии имеют рецепторы 1-го типа. Это объясняется тем, что наибольшее их число находится в сердечной мышце. Также доказано, что G-белок имеет 3 субъединицы: α, β, γ. При этом когда  $\beta_1$ -адренорецептор находится в состоянии покоя, эти субъединицы G-белка и гуанозиндифосфат прочно связаны именно с α-субъединицей G-белка. Действие же агониста приводит к нарушению данной связи. При этом изменяется структура α-субъединицы, молекула гуанозиндифосфата одновременно заменяется на молекулу гуанозинтрифосфата, и параллельно указанные изменения сопровождаются трансдукцией  $\beta_1$ -адренорецепторов. В результате происходит активация аденилатциклазы мембранэффекторных клеток, которая катализирует синтез цАМФ и через систему цАМФ-зависимых протеинкиназ стимулирует внутриклеточные биохимические процессы ( $K^+ - Ca^{2+}$ -насосы). После гидратализации гуанозинтрифосфата до гуанозидифосфата α-субъединица инактивируется, а структура G-белка восстанавливается [12]. Именно поэтому изучение полиморфизмов T393C гена α-субъединицы G-белка и Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов в настоящее время приобретает большое значение.

При проведении исследования нами было учтено, что функция  $\beta_1$ -адренорецепторов может изменяться при замещении в нуклеотидной последовательности гена  $ADR\beta_1$  аденина на гуанин в положении 1165, что приводит к замене аминокислоты  $\beta_1$ -адренорецепторов глицина на аргинин в 389-м положении (полиморфный маркер Arg389Gly). В исследованиях также подтверждено, что аллель Arg389 связан с более высокой базальной и опосредованной агонистами повышенной активностью аденилатциклазы в отношении аллеля Gly389. В свою очередь, наличие Gly389-аллеля может нарушать структуру карбоксильного конца рецептора, что приводит к уменьшению возможности его связывания с G-белком и, соответственно, к снижению его функции [13].

При анализе функции G-белков также установлено, что полиморфизм T393C гена *GNAS1* расположен в экзоне 5 α-субъединицы G-белка. Расположение в 393-й позиции тимина (T393) или цитозина (C393) в свою очередь сопровождается синтезом аминокислоты изолейцин в 131-м положении. Пациенты с генотипом T393T имеют повышенную активность аденилатциклазы по сравнению с носителями генотипа T393C и C393C [12].

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что носители аллеля Arg389  $ADR\beta_1$  и аллеля T393 *GNAS1* обладают повышенной активностью аденилатциклазы, имеют повышенное образование цАМФ и, соответственно, большую активность  $\beta_1$ -адренорецепторов, вследствие чего происходит:

- повышение силы сокращений миокарда (положительный инотропный эффект);
- повышение ЧСС (положительный хронотропный эффект);
- улучшение проводимости сердца (положительный дромотропный эффект);

- повышение автоматизма сердца (положительный батмотропный эффект);
- повышение липолиза и торможение синтеза жиров в жировой ткани;
- возбуждение рецепторов юктагломерулярного аппарата нефронов почек, что приводит к повышенной секреции ренина и, соответственно, к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В последнее время в публикациях зарубежных исследователей анализируются и результаты исследования связи между полиморфизмом Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов (*ADRB<sub>1</sub>*), полиморфизмом T393C гена  $\alpha$ -субъединицы G-белка (*GNAS1*) и течением АГ [14–22]. Анализ этих связей позволил установить, что взаимосвязь полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* с уровнем систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и ЧСС имеет более распространенный характер. Так, по результатам исследований, которые проводились в 2011 г., можно утверждать, что респонденты Global BPgen Consortium ( $n = 34\,433$ ) и Women's Genome Health Study ( $n = 23\,019$ ), являющиеся носителями аллеля Gly389, имели более низкие показатели САД, ДАД, чем носители аллеля Arg389 [14]. Однако не все ученые подтверждают эту взаимосвязь, а отличия в полученных данных связывают с этнической принадлежностью пациентов [15]. В то же время связь полиморфизма T393C гена *GNAS1* с САД, ДАД и ЧСС исследована недостаточно и также имеет противоречивый характер [16, 17].

Таким образом, доказательная база относительно взаимосвязи полиморфизмов Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* и T393C гена *GNAS1* с клиническими проявлениями АГ недостаточна и требует проведения дальнейших исследований.

**Цель исследования:** определить влияние полиморфизмов Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* и T393C гена *GNAS1* на ЧСС, САД и ДАД у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела.

## Пациенты и методы

### Участники исследования

В исследовании принимали участие 166 пациентов с верифицированным диагнозом АГ (основная группа) и 90 практически здоровых лиц (группа контроля), прошедших обследование и лечение в период с 2010 по 2013 гг. на базе государственных и коммунальных лечебных учреждений Сумской обл. (Украина): Сумского областного кардиологического диспансера, Сумской городской клинической больницы № 1, Сумской городской поликлиники № 3, Сумской центральной районной клинической больницы, Сумского областного клинического госпиталя для инвалидов Великой Отечественной войны.

Диагноз АГ основывался на критериях комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (1999) и рекомендациях Украинского общества кардиологов (2012). ИМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup> принимали за нормальную массу тела, 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> расценивали как избыточную массу тела, а более 30,0 кг/м<sup>2</sup> — как ожирение. В соответствии с этим пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от ИМТ: I подгруппу составили пациенты с нормальной массой тела, II — с избыточной, III — пациенты с ожирением.

Среди обследованных больных было 62 (37,3%) женщины и 104 (62,7%) мужчины в возрасте 38–89 лет; медиана (интерквартильный размах) — 61 (54–70) год. В I подгруппу вошли 37 пациентов, из них 17 (45,9%) женщин и 20 (54,1%) мужчин. Возраст обследованных

лиц I подгруппы составил 65 (56–76) лет. Во II подгруппу вошел 61 пациент: 16 (26,2%) женщин и 45 (73,8%) мужчин. Возраст обследованных лиц II подгруппы составил 64 (55–73) года. В III подгруппу вошли 68 пациентов: 29 (42,6%) женщин и 39 (57,4%) мужчин. Возраст обследованных лиц III подгруппы составил 57 (53–67) лет. Группу контроля составили 90 практически здоровых лиц, из которых 46 (51,1%) женщин и 44 (48,9%) мужчины были в возрасте 20–82 лет; медиана (интерквартильный размах) — 54 (43–64) года. Таким образом, наблюдали тенденцию к тому, что у пациентов с АГ в группах с избыточной массой тела и ожирением показатели медианы (интерквартильного размаха) по возрасту более низкие, чем у пациентов с нормальной массой тела. Это может быть связано с более ранними клиническими проявлениями АГ у пациентов данных подгрупп.

### Методы исследования

Для проведения исследования по определению полиморфизма генов у пациентов осуществляли взятие венозной крови в моноветы объемом 2,7 мл в стерильных условиях; в качестве антикоагулянта использовали 11 мМ калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Sarstedt, Германия). Кровь замораживали и хранили при температуре -20 °С. Из цельной крови выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту с использованием наборов D1Atom DNA Prep 100 (ООО «Изоген», Россия). T393C-полиморфизм гена *GNAS1* (rs7121) и Arg389Gly-полиморфизм гена *ADRB<sub>1</sub>* (rs 1801253) определяли методом полимеразной цепной реакции с дальнейшим анализом рестрикционных фрагментов. Для этого участок гена амплифицировали с помощью специфичных праймеров:

- для гена *GNAS1* — прямого (sense) 5'CTCCTAACTGACATGGTGCAA3' и обратного (antisense) 5'TAAGGCCACACAAGTCCGGGGT3';
- для гена *ADRB<sub>1</sub>* — прямого (sense) 5'CATCATGGGCGTCTTCACGC3' и обратного (antisense) 5'TGGGCTTCGAGTTCACCTGC3' (Metabion, Германия).

Полимеразная цепная реакция происходила в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems, США). После рестрикции амплификаты разделяли в 2,5% агарозном геле, в котором содержалось 10 мкг/мл бромистого этидия. Горизонтальный электрофорез (0,13 А; 200 В) длился 25 мин. После электрофореза осуществляли визуализацию дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью трансиллюминатора (Биоком, Россия).

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics v. 21. Поскольку распределение показателей ЧСС, САД и ДАД в изучаемых группах не отвечало нормальному распределению, для анализа количественных показателей использовали значения медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения средних величин применяли непараметрический метод сравнения независимых групп (дисперсионный анализ ANOVA Краскела–Уоллиса), при помощи которого проверяли нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами. Если  $p > 0,05$ , то нулевую гипотезу принимали, если  $p < 0,05$ , то нулевую гипотезу отклоняли и, соответственно, принимали альтернативную гипотезу, которая свидетельствует о различиях в группе. В таком случае проводили попарное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни и поправки Бонферрони

для проведения оценки значения  $p$ . Для определения зависимости количественных и порядковых признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена; связь считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На начальном этапе исследования нами были проанализированы показатели ЧСС, а также САД и ДАД в группе контроля, I, II и III подгруппах (табл. 1). При выполнении анализа ЧСС в группе контроля и подгруппах обнаружили прямую умеренную корреляцию между ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и ЧСС (уд./мин) ( $r = 0,450$ ;  $p < 0,01$ ). Что касается взаимосвязи ИМТ с САД и ДАД, то была выявлена прямая сильная корреляция ( $r = 0,751$  и  $r = 0,634$  соответственно;  $p < 0,01$ ). В группе контроля, I, II и III подгруппах определена статистически значимая разница между показателями ЧСС, САД и ДАД ( $p < 0,001$  по методу Краскела–Уоллиса). При проведении дальнейшего анализа у пациентов III подгруппы наблюдали более высокие показатели ЧСС относительно пациентов I, II подгруппы и группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни), а у пациентов II подгруппы были зарегистрированы более высокие показатели ЧСС и в отношении лиц группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни). Однако данной разницы относительно показателей ЧСС в I подгруппе обнаружено не было ( $p = 0,462$  по методу Манна–Уитни). Также у пациентов I подгруппы наблюдали более высокие показатели ЧСС относительно группы контроля ( $p = 0,008$  по методу Манна–Уитни).

При анализе уровня САД установили, что в I подгруппе САД было выше в отношении группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни); у пациентов II подгруппы САД также было выше в отношении пациентов I подгруппы и группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни), а у пациентов III подгруппы — выше по сравнению с пациентами I и II подгруппы и группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни).

При проведении попарного сравнения по подгруппам относительно ДАД также определено, что его уровень у пациентов I, II, III подгруппы выше, чем у группы контроля ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни). При этом ДАД у пациентов II подгруппы не отличалось от такового у пациентов I подгруппы ( $p = 0,466$  по методу Манна–Уитни). ДАД было выше и у пациентов III подгруппы относительно II подгруппы и группы контроля ( $p = 0,012$ ,  $p < 0,001$ , соответственно, по методу Манна–Уитни), однако в отношении I подгруппы данной тенденции не наблюдали ( $p = 0,306$  по методу Манна–Уитни).

На следующем этапе исследования мы провели анализ показателей ЧСС в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly гена  $ADRB1$  и T393C гена  $GNAS1$  (табл. 2).

После анализа ЧСС в основной группе и группе контроля определили, что у пациентов группы контроля и I подгруппы зависимость ЧСС от полиморфизма Arg389Gly гена  $ADRB1$  не прослеживалась ( $p = 0,367$  и  $p = 0,234$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса). У пациентов II и III подгруппы было установлено различие в показателе ЧСС у носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly, Gly389Gly гена  $ADRB1$  ( $p = 0,010$  и  $p = 0,001$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса). При дальнейшем попарном сравнении выяснили, что у пациентов II подгруппы, носителей генотипа Arg389Arg и Arg389Gly, ЧСС выше, чем у носителей генотипа Gly389Gly ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,006$ , соответственно, по методу Манна–Уитни). ЧСС носителей генотипа Arg389Arg относительно носителей генотипа Arg389Gly во II подгруппе не отличалась ( $p = 0,721$  по методу Манна–Уитни). В III подгруппе у носителей генотипов Arg389Arg и Arg389Gly оказалась ЧСС выше относительно носителей генотипа Gly389Gly ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни), а у носителей генотипа Arg389Arg относительно носителей генотипа Arg389Gly различий зафиксировано не было ( $p = 0,766$  по методу Манна–Уитни).

При анализе полиморфизма T393C гена  $GNAS1$  у пациентов группы контроля, I и II подгруппы статистически значимых различий в показателях ЧСС не зарегистрировано ( $p = 0,745$ ,  $p = 0,575$  и  $p = 0,451$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса). В III подгруппе имела

**Таблица 1.** Медиана (интерквартильный размах) показателей частоты сердечных сокращений и артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела

Группа	ЧСС, уд./мин	АД систолическое, мм рт.ст.	АД диастолическое, мм рт.ст.
Группа контроля	75 (73–78)	120 (120–130)	80 (75–80)
I подгруппа	78 (74–86)	160 (160–165)	100 (100–105)
II подгруппа	80 (76–85)	165 (165–170)	100 (100–100)
III подгруппа	87 (82–96)	175 (170–175)	100 (100–105)
$p$ (по Краскелу–Уоллису)	<0,05	<0,05	<0,05

**Таблица 2.** Медиана (интерквартильный размах) частоты сердечных сокращений у пациентов основной группы и группы контроля в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов и T393C гена  $\alpha$ -субъединицы G-белка, уд./мин

Ген	Генотип	Группа контроля	Основная группа		
			I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
$ADRB1$	Arg389Arg	76 (73–79) ( $n = 49$ )	79 (74–84) ( $n = 12$ )	82 (77–86) ( $n = 28$ )	87 (84–98) ( $n = 28$ )
	Arg389Gly	74 (73–79) ( $n = 32$ )	85 (75–98) ( $n = 12$ )	81 (77–87) ( $n = 25$ )	90 (82–96) ( $n = 32$ )
	Gly389Gly	74 (73–75) ( $n = 9$ )	76 (74–80) ( $n = 13$ )	75 (69–78) ( $n = 8$ )	77 (76–81) ( $n = 8$ )
$GNAS1$	T393T	76 (74–78) ( $n = 28$ )	78 (74–91) ( $n = 12$ )	82 (74–87) ( $n = 18$ )	88 (84–99) ( $n = 33$ )
	T393C	74 (73–79) ( $n = 44$ )	79 (74–87) ( $n = 22$ )	80 (76–84) ( $n = 31$ )	86 (82–94) ( $n = 27$ )
	C393C	75 (74–79) ( $n = 18$ )	75 (72–75) ( $n = 3$ )	79 (73–83) ( $n = 12$ )	82 (77–94) ( $n = 8$ )

Примечание (здесь и в табл. 3, 4).  $n$  — число наблюдений.

место тенденция к повышению ЧСС у носителей генотипа T393T относительно генотипа C393C, но эта разница не была статистически значимой ( $p = 0,191$  по методу Краскела–Уоллиса).

Помимо этого нами была изучена зависимость показателей САД от исследуемых полиморфизмов генов, которая представлена в табл. 3. Исследования показали, что САД у пациентов группы контроля не отличалось от такового у носителей различных генотипов с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* ( $p = 0,196$  по методу Краскела–Уоллиса). Из пациентов I, II и III подгруппы мы наблюдали значительную разницу показателя САД у носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly, Gly389Gly ( $p = 0,001$  по методу Краскела–Уоллиса). При попарном сравнении определили, что в I подгруппе у носителей генотипа Arg389Arg САД выше, чем у носителей генотипов Arg389Gly и Gly389Gly ( $p = 0,014$  и  $p < 0,001$ , соответственно, по методу Манна–Уитни). В то же время САД носителей генотипов Arg389Gly и Gly389Gly не различалось ( $p = 0,441$  по методу Манна–Уитни). Во II подгруппе у носителей генотипа Arg389Arg и Arg389Gly САД также было выше, чем у носителей генотипа Gly389Gly ( $p = 0,004$  и  $p = 0,006$ , соответственно, по методу Манна–Уитни). Уровень САД у носителей генотипа Arg389Arg не отличался от его уровня у носителей генотипа Arg389Gly во II подгруппе ( $p = 0,721$  по методу Манна–Уитни). В III подгруппе у носителей генотипов Arg389Arg и Arg389Gly САД было выше относительно носителей генотипа Gly389Gly ( $p < 0,001$  по методу Манна–Уитни), однако у носителей генотипа Arg389Arg при сравнении с носителями генотипа Arg389Gly различий не наблюдали ( $p = 0,766$  по методу Манна–Уитни).

Статистически значимой разницы между величиной САД в группе контроля, I, II и III подгруппе в зависимости от полиморфизма T393C гена *GNAS1* зарегистрировано не было ( $p = 0,730$ ,  $p = 0,579$ ,  $p = 0,231$ ,  $p = 0,765$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса).

На последнем этапе нашего исследования был проведен анализ показателя ДАД в зависимости от наличия изучаемых полиморфизмов (табл. 4). Была доказана за-

висимость величины ДАД от полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* в I подгруппе ( $p < 0,001$  по методу Краскела–Уоллиса). Причем его более высокий уровень наблюдали у носителей генотипа Arg389Arg в сравнении с пациентами с генотипами Arg389Gly и Gly389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* ( $p = 0,001$  по методу Манна–Уитни). В свою очередь, ДАД между носителями генотипов Arg389Gly и Gly389Gly не различалось ( $p = 0,836$  по методу Манна–Уитни). Зависимости уровня ДАД в группе контроля, а также II и III подгруппе от данного полиморфизма не найдено ( $p = 0,792$ ,  $p = 0,303$ ,  $p = 0,680$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса).

Зависимости ДАД в группе контроля, I, II и III подгруппе от полиморфизма T393C гена *GNAS1* обнаружено не было ( $p = 0,238$ ,  $p = 0,876$ ,  $p = 0,912$ ,  $p = 0,226$ , соответственно, по методу Краскела–Уоллиса).

### Обсуждение

По результатам нашего исследования показано, что ИМТ у больных АГ влияет на формирование значений показателей ЧСС, САД и ДАД. Особенно актуально это для пациентов с АГ и сопутствующим ожирением по сравнению с больными АГ и нормальной массой тела. Эти данные соответствуют результатам исследования INTERSALT (International Cooperative Investigation of Electrolytes and Blood Pressure), в котором определили, что каждые лишние 10 кг приводят к повышению САД и ДАД на 3,0 и 2,3 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные данные были получены и в исследовании Framingham Heart Study (1987), в котором была установлена прямая пропорциональная зависимость между АД и массой тела: на каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин [23].

Нами доказано, что у носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* имеют место более высокие показатели ЧСС у больных АГ с избыточной массой тела и ожирением, чем у носителей генотипа Gly389Gly; у носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* также наблюдаются более высокие показатели САД у больных

44

**Таблица 3.** Медиана (интерквартильный размах) систолического артериального давления у пациентов основной группы и группы контроля в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов и T393C гена  $\alpha$ -субъединицы G-белка, мм рт. ст.

Ген	Генотип	Группа контроля	Основная группа		
			I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
<i>ADRB<sub>1</sub></i>	Arg389Arg	120 (120–130) ( $n = 49$ )	165 (165–165) ( $n = 12$ )	165 (165–170) ( $n = 28$ )	175 (171–175) ( $n = 28$ )
	Arg389Gly	127 (120–130) ( $n = 32$ )	160 (160–160) ( $n = 12$ )	165 (165–170) ( $n = 25$ )	175 (175–175) ( $n = 32$ )
	Gly389Gly	120 (113–125) ( $n = 9$ )	160 (160–160) ( $n = 13$ )	160 (160–164) ( $n = 8$ )	165 (160–165) ( $n = 8$ )
<i>GNAS1</i>	T393T	120 (120–130) ( $n = 28$ )	160 (160–164) ( $n = 12$ )	165 (165–170) ( $n = 18$ )	175 (170–175) ( $n = 33$ )
	T393C	120 (120–130) ( $n = 44$ )	160 (160–165) ( $n = 22$ )	165 (160–170) ( $n = 31$ )	175 (170–175) ( $n = 27$ )
	C393C	125 (115–130) ( $n = 18$ )	160 (160–163) ( $n = 3$ )	165 (165–170) ( $n = 12$ )	175 (165–175) ( $n = 8$ )

**Таблица 4.** Медиана (интерквартильный размах) диастолического артериального давления у пациентов основной группы и группы контроля в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly гена  $\beta_1$ -адренорецепторов и T393C гена  $\alpha$ -субъединицы G-белка, мм рт. ст.

Ген	Генотип	Группа контроля	Основная группа		
			I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
<i>ADRB<sub>1</sub></i>	Arg389Arg	80 (75–80) ( $n = 49$ )	105 (105–105) ( $n = 12$ )	100 (100–100) ( $n = 28$ )	100 (100–105) ( $n = 28$ )
	Arg389Gly	80 (75–80) ( $n = 32$ )	100 (96–100) ( $n = 12$ )	100 (100–100) ( $n = 25$ )	100 (100–104) ( $n = 32$ )
	Gly389Gly	80 (75–80) ( $n = 9$ )	100 (100–100) ( $n = 13$ )	100 (100–100) ( $n = 8$ )	103 (100–105) ( $n = 8$ )
<i>GNAS1</i>	T393T	80 (76–80) ( $n = 28$ )	100 (100–105) ( $n = 12$ )	100 (100–100) ( $n = 18$ )	100 (100–105) ( $n = 33$ )
	T393C	80 (75–80) ( $n = 44$ )	100 (100–105) ( $n = 22$ )	100 (100–100) ( $n = 31$ )	100 (100–100) ( $n = 27$ )
	C393C	78 (75–80) ( $n = 18$ )	100 (100–103) ( $n = 3$ )	100 (100–100) ( $n = 12$ )	103 (100–105) ( $n = 8$ )

АГ всех изучаемых подгрупп при сравнении с носителями генотипа Gly389Gly; у носителей генотипа Arg389Arg гена *ADRB<sub>1</sub>* установлены более высокие показатели ДАД у больных АГ с нормальной массой тела, чем у носителей генотипа Gly389Gly. Эти результаты подтверждаются одними учеными и опровергаются в других исследованиях. Так, Y. Peng и соавт. исследовали 2 независимые выборки жителей Китая: первая включала 481 пациента с АГ и 529 респондентов в группе контроля, вторая — 212 пациентов с АГ и 325 респондентов в группе контроля. Было обнаружено, что носители генотипа Arg389Arg имеют значительно более высокий уровень ДАД, чем носители генотипов Arg389Gly и Gly389Gly (первая выборка — 100,29±11,01, 95,33±13,10 и 96,17±12,18 мм рт.ст., соответственно;  $p = 0,01$ ,  $p = 0,02$ ; вторая выборка — 103,7±13,3, 97,31±12,9 и 96,29±13,4 мм рт.ст., соответственно;  $p = 0,03$ ,  $p = 0,02$ ). Относительно САД такой тенденции не наблюдали. Кроме того, носители генотипа Arg389Arg имеют и более высокие показатели ЧСС, чем носители генотипов Arg389Gly и Gly389Gly (первая выборка — 79,43±9,90, 74,87±8,96 и 73,92±8,18 уд./мин, соответственно;  $p = 0,02$ ,  $p = 0,014$ ; вторая выборка — 81,12±8,99, 74,85±7,97 и 73,89±9,12 уд./мин, соответственно;  $p = 0,007$ ,  $p = 0,006$ ) [18]. К. Bengtsson и соавт. также определили взаимосвязь между полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* и ЧСС и величиной ДАД у 292 пациентов с АГ (группа контроля — 265 практически здоровых лиц). У гомозиготных носителей аллеля Arg389 в сравнении с носителями аллеля Gly389 были зарегистрированы более высокие показатели как ДАД (79,4±9,9 по сравнению с 76,0±10,1 мм рт.ст.;  $p = 0,003$ ), так и ЧСС (68,3±11,0 по сравнению с 65,1±9,4 уд./мин;  $p = 0,02$ ) [19]. K.N. Mahaesh Kumar и соавт. при исследовании 41 практически здорового мужчины также продемонстрировали данную зависимость относительно величины ДАД [20].

Однако, в ходе исследования FINCAVAS, в котором принимали участие 890 респондентов, жителей Финляндии, T. Nieminen и соавт. не наблюдали значительного влияния полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* на ЧСС, САД и ДАД ( $p > 0,10$ , RANOVA) [16]. Исследования, A.L. Beitelshes и соавт. (США), Е.Г. Савельева и Л.А. Мишушкина (Россия) также не подтвердили существования зависимости между данным полиморфизмом и изучаемыми показателями [15, 21, 22].

Данные исследований зависимости ЧСС, САД, ДАД от наличия полиморфизма T393C гена *GNAS1* тоже носят противоречивый характер. В результате наших исследований значимой зависимости обнаружено не было. Однако существуют результаты исследований, подтверждающие наличие такой взаимосвязи. В частности, это было доказано в исследовании T. Nieminen и соавт. У пациентов с аллелем C389 они наблюдали более высокие значения ЧСС по сравнению с носителями аллеля T393 ( $p = 0,04$ ) [16]. L.S. Pescatello и соавт. в своих исследованиях мужчин с АГ также доказали, что носители генотипа C393C имеют более высокий уровень САД по сравнению с носителями генотипов T393T+T393C (132,7±3,4 по сравнению с 122,9±1,7 мм рт.ст.;  $p > 0,05$ ) и более высокое ДАД (90,5±2,3 по сравнению с 85,6±1,3 мм рт.ст.;  $p > 0,01$ ) [17].

### Заключение

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- у больных АГ с сопутствующим ожирением имеют место значительно более высокие показатели ЧСС, САД и ДАД по сравнению с больными АГ с нормальной массой тела;
- у больных АГ с избыточной массой тела и ожирением, носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* наблюдаются более высокие показатели ЧСС, чем у носителей генотипа Gly389Gly;
- у больных АГ с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, носителей генотипов Arg389Arg, Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* регистрируют более высокие показатели САД, чем у носителей генотипа Gly389Gly;
- у больных АГ с нормальной массой тела, носителей генотипа Arg389Arg гена *ADRB<sub>1</sub>* отмечены более высокие показатели ДАД, чем у носителей генотипа Gly389Gly;
- полиморфизм T393C гена *GNAS1* не влияет на клинические проявления АГ.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно исследовать влияние полиморфизмов Arg389Gly гена *ADRB<sub>1</sub>* и T393C гена *GNAS1* на эффективность антигипертензивной терапии.

### REFERENCES

1. Cadman P.E., O'Connor D.T. *Curr. Opin Nephrol. Hypertension*. 2003; 12: 61–70.
2. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., Anastasopoulos I., Tsiachris D., Papademetriou V., Stefanadis C. *Int. J. Hypertens*. 2011; 2011: 642416.
3. DiBona G.F., Esler M. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2010; 298 (2): 245–253.
4. Grassi G., Seravalle G., Trevano F.Q., Dell'oro R., Bolla G., Cuspidi C., Arenare F., Mancia G. *Hypertension*. 2007; 50 (3): 537–542.
5. Smith P.A., Graham L.N., Mackintosh A.F., Stoker J.B., Mary D.A. *Am. J. Hypertens*. 2004; 17 (3): 217–222.
6. Казак Л.И., Чекман И.С. *Новости медицины и фармации*. 2007; 12: 16–17.
7. Tentolouris N., Liatis S., Katsilambros N. *Ann. NY Acad. Sci*. 2006; 1083: 129–152.
8. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., Esler M., Grassi G., Julius S., Reid J., Van Zwieten P.A. *J. Hypertens*. 2007; 25 (5): 909–920.
9. Serazin V., Dos Santos E., Morot M., Giudicelli Y. *Endocrine*. 2004; 25 (2): 97–104.
10. Cassis L.A. *Am. J. Physiol*. 1993; 265 (6 Pt. 1): 860–865.
11. Hendriks-Balk M.C., Peters S.L.M., Michel M.C., Alewijnse A.E. *Eur. J. Pharmacol*. 2008; 585 (2): 278–291.
12. Eglen R.M., Bosse R., Reisine T. *Assay Drug Dev. Tech*. 2007; 5: 425–451.
13. Taylor M.R.G. *Pharmacogenomics J*. 2007; 7 (1): 29–37.
14. Johnson A.D., Newton-Cheh C., Chasman D.I., Ehret G.B., Johnson T., Rose L., Rice K., Verwoert G.C., Launer L.J., Gudnason V., Larson M.G., Chakravarti A., Psaty B.M., Caulfield M., van Duijn C.M., Ridker P.M., Munroe P.B., Levy D. *Hypertension*. 2011; 57 (5): 903–910.
15. Beitelshes A.L., Zineh I., Yarandi H.N., Pauly D.F., Johnson J.A. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6 (3): 174–178.
16. Nieminen T., Lehtimäki T., Laiho J., Rontu R., Niemela K., Koobi T., Lehtinen R., Viik J., Turjanmaa V., Kahonen M. *J. Appl. Physiol*. 2006; 100 (2): 507–511.
17. Pescatello L.S., Blanchard B.E., Tsongalis G.J., Maresh C.M., Griffiths B., Thompson P.D. *Vasc. Dis. Prevention*. 2009; 6 (1): 56–64.

18. Peng Y., Xue H., Luo L., Yao W., Li R. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (10): 1227–1231.
19. Bengtsson K., Melander O., Orho-Melander M., Lindblad U., Ranstam J., Rastam L., Groop L. *Circulation.* 2001; 104 (2): 187–190.
20. Mahaesh Kumar K.N., Ramu P., Rajan S., Shewade D.G., Balachander J., Adithan C. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52 (5): 459–466.
21. Savel'eva E.G. *Klinicheskaya i instrumental'naya otsenka effektivnosti betaxolola u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni: geneticheskie aspekty individual'noi chuvstvitel'nosti* [Clinical and Instrumental Assessment of Efficiency of Betaxolol Application in Patients with Idiopathic Hypertension: Genetic Aspects of Individual Responsivity]. Moscow, Uch.-nauch. tsentr Meditsinskogo tsentra upravleniya delami Prezidenta RF, 2007. 116 p.
22. Minushkina L.O. *Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoi bolezni: svyaz' s osobennostyami techeniya, razvitiem oslozhenii, effektivnost'yu terapii* [Genetic Aspects of Idiopathic Hypertension: Influence on Progress Characteristics, Effects Development and Therapy Efficiency]. Moscow, 2008. 288 p.
23. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Brel' U.A., Butrina L.V., Chalyabi T.A. *Kardiovask. ter. i profilaktika – Cardiovascular therapy and prophylaxis.* 2008; 5: 105–115.

#### FOR CORRESPONDENCE

**Dudchenko Irina Aleksandrovna**, postgraduate of the Department of Internal Medicine Postgraduate Education of Sumy State University.

**Address:** 2, Rimskogo-Korsakova Street, Sumy, Ukraine, 40000; **tel.:** +38 (0542) 77-57-05, **e-mail:** dudchenko\_irina@mail.ua

**Pristupa Lyudmila Nikodimovna**, PhD, professor, Head of the Department of Internal Medicine Postgraduate Education of Sumy State University.

**Address:** 2, Rimskogo-Korsakova Street, Sumy, Ukraine, 40000; **tel.:** +38 (0542) 77-57-05, **e-mail:** terapiasumdu@mail.ru

**Ataman Aleksandr Vasil'evich**, PhD, professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology of Sumy State University.

**Address:** 2, Rimskogo-Korsakova Street, Sumy, Ukraine, 40000; **tel.:** +38 (0542) 654-063, **e-mail:** ataman\_av@mail.ru

**Garbuzova Viktoriya Yur'evna**, PhD, professor of the Department of Physiology and Pathophysiology of Sumy State University.

**Address:** 2, Rimskogo-Korsakova Street, Sumy, Ukraine, 40000; **tel.:** +38 (0542) 654-063, **e-mail:** vikgarbuzova@yandex.ru