

Особенности суточного ритма артериального давления у молодых пациентов в зависимости от полиморфизма гена бета 3 субъединицы G-протеина

Е.В. Велитченко, А.Г. Автандилов, Г.С. Рябов, А.Ф. Бобков

Российская медицинская академия последиplomного образования. Москва;
Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. Москва, Россия

Circadian blood pressure rhythm and polymorphism of G-protein beta 3 subunit in young patients

E.V. Velitchenko, A.G. Avtandilov, G.S. Ryabov, A.F. Bobkov

Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. Moscow;
D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние C825T-полиморфизма гена $\beta 3$ субъединицы G-протеина (GNB3) на суточный профиль артериального давления (СП АД) у молодых больных артериальной гипертонией (АГ) с наследственной отягощенностью по АГ.

Материал и методы. Обследованы 67 пациентов молодого возраста (18-33 лет), страдающих АГ, с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографическое исследование и генотипирование по C825T-полиморфизму GNB3, после чего пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия T-аллеля — TT+TC и CC генотипы, соответственно.

Результаты. Частота распространенности 825T-аллеля в исследуемой популяции составила 0,36. У носителей 825T-аллеля обнаружены достоверно более высокие значения систолического АД (САД), а также индекса времени повышенного САД ночью с недостаточным снижением его в ночное время. У пациентов с TT и TC генотипами наблюдалось достоверное увеличение общего периферического сопротивления сосудов.

Заключение. Носители 825T-аллеля входят в группу риска по развитию ночной систолической АГ с неблагоприятным СП АД.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, G-протеин, C825T полиморфизм GNB3.

Aim. To investigate the influence of C825T-polymorphism of G-protein $\beta 3$ subunit (GNB3) gene on circadian blood pressure (BP) profile among young hypertensive patients with arterial hypertension (AH) in family anamnesis.

Material and methods. Sixty-seven young hypertensive patients with AH in family anamnesis, aged 18-33, underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography, and GNB3 C825T-polymorphism genotyping. Then all participants were divided into two groups, according to presence/absence of T allele (TT+TC and CC genotypes, respectively).

Results. Prevalence of 825T allele in the studied population was 0,36. In individuals with 825T allele, significantly higher levels of systolic BP (SBP), and nighttime temporal index of increased SBP, plus inadequate nighttime SPB decrease, were observed. Patients with TT and TC genotypes demonstrated substantial increase in total peripheral vascular resistance.

Conclusion. Individuals with 825T allele have a high risk of nighttime systolic AH, with poor circadian BP profile.

Key words: Essential arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, G-protein, GNB3 C825T polymorphism.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 483-50-22

Факс: (095) 484-94-75

e-mail: elizawetaw@mail.ru

Эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) — многофакторное заболевание, обусловленное как воздействием факторов внешней среды, так и влиянием конституциональных факторов. В последнее время большое значение придается изучению генетической основы АГ, в т.ч. исследованию недавно описанного С825Т полиморфизма гена субъединицы $\beta 3$ G-протеина (GNB3).

G-протеин — универсальный мембранный трансдуктор, при участии которого осуществляется передача сигналов большинства нейромедиаторов и вазоактивных веществ. Т-аллель ассоциируется с синтезом укороченного, но функционально более активного, варианта субъединицы $\beta 3$ G-протеина, что приводит к повышению интенсивности внутриклеточной передачи сигналов и, как следствие, к усиленной реакции клеток на гормональное раздражение. Это послужило теоретическим обоснованием гипотезы о роли структурной организации G-протеина в развитии патологических реакций, ведущих к повышению артериального давления (АД). Данные о связи полиморфизма GNB3 и АГ на сегодняшний день остаются противоречивыми. В исследованиях была продемонстрирована ассоциация 825Т-аллеля с АГ у европейцев [1]; сходные данные были получены в ряде других работ [2,3]. Однако в других исследованиях достоверная связь данного полиморфизма с АГ отсутствовала [4,5]. Цель настоящей работы — оценка влияния полиморфизма GNB3 на особенности суточного профиля (СП) АД у молодых пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 67 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст $20,79 \pm 3,28$) с индексом массы тела (ИМТ) < 30 кг/м², страдающих АГ с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни. Всем пациентам было проведено суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и генотипирование по С825Т-полиморфизму GNB3.

СМАД выполняли при помощи монитора МПДП-НС-01 (ДМС) в течение 24 часов. Оценивались средние значения и индекс времени (ИВ) повышенного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 периода мониторинга: в дневное и ночное время, в течение суток, и степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

ЭхоКГ проводилась по стандартной методике на аппарате Vivid 3 (General Electric) с определением массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и индекса ММ ЛЖ (ИММЛЖ); рассчитывалось общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выде-

ляли из лимфоцитов периферической крови, подвергали полимеразной цепной реакции с последующим анализом фрагментов методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (RFLP) с использованием специфической эндонуклеазы BseDI (Fermentas, Литва). После анализа С825Т-полиморфизма GNB3 все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия Т-аллеля: 1 группа — ТТ и ТС генотипы, 2 группа — СС генотипы, соответственно.

При статистическом анализе использовался пакет статистических программ STATISTICA с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий показателей использовался t-тест Стьюдента и непараметрический критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

26 пациентов (38,8%) были гомозиготны по С-аллелю (СС-генотип), 34 (50,8%) — гетерозиготны (ТС-генотип), 7 (10,4%) — гомозиготны по Т-аллелю (ТТ-генотип). Частота распространения Т-аллеля в исследуемой популяции составила 0,36 и была несколько выше частоты распространения данного аллеля, выявленной при исследовании популяции доноров г. Москвы (0,30) и в других исследованиях [6,7]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям.

При анализе результатов СМАД оказалось, что средние значения САД и ИВ повышенного САД в ночное время были достоверно выше у носителей Т-аллеля по сравнению с пациентами с СС генотипом — срСАДн $121,1 \pm 8,9$ мм рт.ст. vs $114,8 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p=0,016$) и ИВ САДн $50,7 \pm 13,4\%$ vs $33,9 \pm 14,6\%$ ($p=0,023$). СНС САД была достоверно ниже у пациентов с ТС и ТТ генотипами по сравнению с пациентами гомозиготными по С-аллелю — $13,4 \pm 1,0\%$ vs $17,6 \pm 1,3\%$ ($p=0,007$) соответственно. При расчете процентного соотношения “dipper” и “non-dipper” в 1 и 2 группах оказалось, что количество пациентов с недостаточной СНС САД достоверно выше в группе носителей Т-аллеля; количество таких пациентов увеличивается от ТС к ТТ генотипу (таблица 1). Оказалось, что ОПСС достоверно выше у носителей 825Т-аллеля по сравнению с пациентами, гомозиготными по С-аллелю — 1139 ± 288 дин • с/см⁵ vs 1021×202 дин • с/см⁵ ($p=0,03$) соответственно. Достоверных различий показателей средних значений дневного САД и ИВ повышенного САД во время бодрствования, а также показателей, характеризующих ДАД у пациентов с различными генотипами, не обнаружено.

Соотношение “dipper” и “non-dipper” в исследуемых группах

Показатель		I группа			II группа
		ТТ (n=7)	ТС (n=34)	ТТ+ТС(n=41)	СС (n=26)
САД	dipper	3 (43%)	25 (73%)	28 (68%)	25 (96%)
	non-dipper	4 (57%)	9 (27%)	13 (32%)**	1 (4%)**
ДАД	dipper	7 (100%)	32 (94%)	39 (95%)	24 (92%)
	non-dipper	0 (0%)	2 (6%)	2 (5%)	2 (8%)

Примечание: ** - $p < 0,01$.

ЭхоКГ параметры, характеризующие ММ ЛЖ, были сопоставимы у пациентов обеих групп.

Обсуждение

Механизм влияния С825Т полиморфизма GNB3 на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы остается не до конца ясным. Исследования клеточных линий лимфоцитов и фибробластов кожи показали достоверное повышение интенсивности внутриклеточной передачи сигналов, в т.ч. и стимулированное увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле у пациентов с повышенной активностью G-протеина [8,9]. В работах ряда авторов продемонстрирована ассоциация полиморфизма GNB3 с развитием коронарного спазма при стимуляции катехоламинами и повышением вазоконстрикции микроциркуляторного русла в ответ на введение эндотелина, ангиотензина II и норадреналина [10,11]. Опыты на животных показали, что снижение АД при стимуляции блуждающего нерва происходит в основном за счет уменьшения минутного объема сердца, в то время как ОПСС практически не изменяется, в т.ч. и при изначальном сосуди-

Литература

- Siffert W, Roskopf D, Siffert G, et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nature Genet* 1998; 18: 45-8.
- Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G-Protein beta3 Subunit C825T Variant and Ambulatory Blood Pressure in Essential Hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049-51.
- Benjafield AV, Jeyasingam CL, Nyholt DR, et al. G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094-7.
- Brand E, Herrmann SM, Nicaud V, et al. The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit $\beta 3$ is not related to hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1175-8.
- Buchmayer H, Sunder-Plassmann G, Hirschl MM, et al. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) polymorphism 825C T in patients with hypertensive crisis. *Crit Care Med* 2000; 28: 3203-6.
- Рябов Г.С., Казеннова Е.В., Бобков А.Ф. Аллель гена субъединицы $\beta 3$ G-белка (GNB3), ассоциированный с гипертензией, нарушениями липидного обмена и диабетом второго типа: частота встречаемости в России. *Мед генет* 2002; 2: 95-6.
- Siffert W, Forster P, Jöckel KH, et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921-30.
- Siffert W, Roskopf D, Moritz A, et al. Enhanced G-protein activation in immortalized lymphoblast from patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96: 759-66.
- Siffert W. Genetically fixed enhanced G protein activation in essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 172-3.
- Heush G, Erbel R, Siffert W. Genetic determinants of coronary vasomotor tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1465-8.
- Baumgart D, Naber C, Haude M, et al. G protein $\beta 3$ subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on α_2 - adrenoceptor activation. *Circ res* 1999; 85: 965-9.
- Евлахов В.Н., Надежкин Л.В., Ткаченко Б.И. и др. Характер изменения артериального давления при стимуляции блуждающего нерва в условиях артериальной гипертензии. Артериальные гипертензии. Актуальные вопросы патогенеза и терапии. Сборник научных трудов СПбГМУ 1995; 45-50.

Поступила 15/11-2004