

чале лечения появилось ощущение легкого головокружения, которое исчезло через 3 нед от начала приема препарата. Двое пациентов отмечали общую слабость и утомляемость, которые в процессе лечения уменьшились и были связаны, вероятнее всего, со снижением АД до нормальных цифр.

Таким образом, на фоне приема периндоприла наблюдалось достоверное снижение показателей СМАД и массы миокарда левого желудочка. Терапия периндоприлом способствовала снижению частоты регистрации ЖНР и уменьшению среднесуточного количества нарушений ритма. Кроме того, на фоне лечения оптимизировались проаритмические показатели, характеризующие характер вегетативной регуляции ритма сердца и электрофизиологическую гомогенность миокарда.

Литература

1. Арабидзе Г.Т. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Тер. арх. 1997; (8): 80–5.
2. Арутюнов Г.П. Лечение артериальной гипертензии на рубеже веков. Формирование новых воззрений. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002; (4): 187–90.
3. Маколкин В.И. Гипертоническая болезнь. М. 2000; 96 с.
4. Волков В.С., Платонов Д.Ю. Контроль артериальной гипертензии среди населения: состояние проблемы (по результатам эпидемиологического исследования). Кардиология. 2001; (9): 22–5.
5. Gaetano G, Damiani S, Cattani A et al. The "for Vergata" epidemiological blood pressure study: hereditary and environmental factors. Ann. Ital. Med. Int. 1996; 11: 9–106.
6. Богачев Р.С., Базина И.В., Долгичева С.А. и др. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2000; (12): 61–3.
7. Писакин В.Т., Кузнецов Е.Н. Современные принципы антигипертензивной терапии. Тер. арх. 2001; (1): 59–62.
8. Berklin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension. Heart. 2001; 86: 467–75.
9. Komajda M, Wilmart C. Angiotensin converting enzyme inhibition: from pipe to patient. Heart. 2000; 84: 111–141.
10. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: тактика клинического применения и перспективы использования. (Круглый стол) Кардиология. 1999; (5): 85–95.
11. Новый взгляд на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. (Круглый стол). Кардиология. 2000; (6): 91–104.
12. Бразжик В.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология. 2003; 1: 78–88.

13. Лерман О.В., Метелица В.И., Филатова Н.И. и др. Влияние длительной неоптимально подобранной антигипертензивной терапии на эхокардиографические признаки гипертрофии левого отделов сердца у больных легкой и умеренной артериальной гипертензией. Тер. арх. 1997; (1): 43–6.
14. Грачев А.В., Аляев А.Д., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. Кардиология. 2000; (3): 31–8.
15. Карпов Ю.А., Сорочник Е.В., Вильчинская М.Ю. и др. Метаболические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 1995; (12): 27–30.
16. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 1999; (2): 49–55.
17. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Семенов Г.А. и др. Анализ показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией. Тер. арх. 1997; (1): 35–8.
18. Волков В.С., Мазур Е.С. Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2000; (3): 27–30.
19. Зельвеин П.А., Ощепкова Е.В., Бушаева М.С. и др. Прогностическая ценность степени ночного снижения систолического артериального давления у больных с легкой и умеренной формами гипертонической болезни (7–9-летнее проспективное наблюдение). Тер. арх. 2003; (1): 48–51.
20. Барбараш О.Л., Каретникова В.И., Берис С.А. и др. Антиаритмическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология. 2000; (4): 32–5.
21. Черненко Е.А., Черников Р.А., Жуков Г.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с гипертонической болезнью. Вестн. аритмологии. 2000; 1(7): 78–9.
22. Шубик Ю.В. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в лечении желудочковых. Кардиология. 1999; (7): 77–9.
23. Gild E, Gironard SD, Pastrolle JM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition produces electrophysiologic but not antiarrhythmic effects in the intact heart. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 734–40.
24. Brilla CG. Renin-angiotensin system mediated mechanisms: cardioprotection and cardioprotection. Heart. 2000; 84: 181–191.
25. Kolettis TM, Psarros E, Kyriakides ZS et al. Haemodynamic and catecholamine response to simulated ventricular tachycardia in man: effect of baseline left ventricular function. Heart. 2003; 89: 306–10.
26. Pratt CM, Gardner M, Pepine C et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 1244–9.
27. Poulsen SH, Jensen SE, Moller JE et al. Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction. Heart. 2001; 86: 376–80.

Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка

О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова*, М.А. Богданова*, А.О. Конради
Институт кардиологии имени В.А. Алмазова МЗ и СР РФ, *Педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме. Ремоделирование крупных артерий и дисфункция эндотелия, как и гипертрофия миокарда левого желудочка, ассоциируются с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и худшим прогнозом у пациентов с гипертонической болезнью. Широко обсуждается влияние генетических детерминант на развитие подобных поражений органов-мишеней у данной группы пациентов. Нами был определен генотип эндотелиальной NO-синтазы (полиморфизмы 4a/4b и Glu298Asp) у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины, средний возраст 48,0±6,3 года) с гипертонической болезнью и гипертрофией миокарда левого желудочка; у всех больных оценивали профиль артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий при ультразвуковом исследовании, а также функцию эндотелия по степени прироста диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией. Установлено, что выраженность ремоделирования крупных артерий у обследованных больных ассоциируется со среднесуточными уровнями АД и возрастом. Не выявлено связи полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы как с суточным профилем АД, так и с выраженностью ремоделирования крупных артерий. Нарушение эндотелиальной функции у обследованных пациентов ассоциировалось с носительством мутантного аллеля Т-гена эндотелиальной NO-синтазы.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная NO-синтаза, дисфункция эндотелия.

The gene polymorphism of endothelial NO-synthase and the structural and functional state of large vessels in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

O.I. Yakovleva, N.V. Vakhrameyeva, V.I. Larionova, M.A. Bogdanova, A.O. Konradi

Summary. Remodeling of large arteries and endothelial dysfunction, as left ventricular hypertrophy, is associated with the development of severe cardiovascular events and worse prognosis in patients with hypertensive disease. The impact of genetic determinants on the development of such lesions to target organs in this group of patients was the subject of wide speculation. We determined the genotype of endothelial NO-synthase (the polymorphisms 4a/4b and Glu298Asp) in 51 patients (28 males and 23 females; mean age, 48.0±6.3 years) with hypertensive disease and left ventricular hypertrophy; the profile of blood pressure (BP) was assessed by its 24-hour monitoring data; the thickness of an intima-media complex was measured during ultrasound study. Endothelial function was determined by the increase in the diameter of the brachial artery during a reactive hyperemia test. The remodeling of large arteries in the examinees was found to be associated with both the average BP levels and age. There was no relationship of the gene polymorphism of endothelial NO-synthase to the daily BP profile and the remodeling of the large arteries alike. Endothelial dysfunction in the examinees was associated with the carriage of the mutant allele T of the gene of endothelial NO-synthase.

Key words: hypertensive disease, endothelial NO-synthase, endothelial dysfunction.

Введение

В последние годы при изучении гипертонической болезни (ГБ) все большее внимание уделяется поражению органов-мишеней, изменениям в которых определяющим образом влияют на прогноз заболевания. В частности, у больных ГБ вследствие гемодинамических и трофических стимулов происходят гипертрофия клеток и/или перераспределение материала сосудистой стенки без гипертрофии, что получило название ремоделирования сосудов.

При ГБ ремоделированию подвергаются все сосуды артериального русла. Независимо от диаметра просвета и площади поперечного сечения стенки сосуда происходит утолщение комплекса интима-медиа (КИМ). В крупных артериях наблюдается увеличение образования коллагена и уменьшение содержания эластина в меди, что приводит к снижению эластических свойств и способствует прогрессированию атеросклероза. Общепризнанным методом изучения состояния крупных артерий при ГБ является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий с измерением толщины КИМ, оценкой наличия атеросклеротических бляшек.

При ГБ изменяются не только структура стенок артерий, но и функциональное состояние сосудов, главным образом за счет развития дисфункции эндотелия (ДЭ). Эндотелий осуществляет регуляцию сосудистого тонуса за счет продукции и высвобождения факторов, влияющих на активность подлежащих гладкомышечных клеток [1]. ДЭ связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих сосудистый тонус, в первую очередь со снижением биодоступности оксида азота.

Описано несколько механизмов развития ДЭ при ГБ. Один из них – конкурентное подавление и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы. Эндогенный конкурентный ингибитор NO-синтазы асимметричный диметиларгинин может снижать продукцию оксида азота [2]. Модифицированные липопротеиды низкой плотности являются мощным фактором повреждения эндотелия, снижают транскрипцию и увеличивают разрушение NO-синтазы [3]. В эксперименте систематическое подавление синтеза оксида азота приводит к повышению артериального давления (АД) [4, 5]. У больных ГБ инфузия ингибитора NO-синтазы L-NMMA индуцирует значительно меньшую вазоконстрикцию, чем в группе контроля [6], что говорит о сниженной базальной продукции оксида азота.

Другой механизм развития ДЭ – инактивация оксида азота за счет увеличения продукции радикалов кислорода, таких как супероксид-анионы и гидроксил-радикалы [7, 8]. Показано, что введение витамина С, оказывающего антиоксидантное действие, улучшает эндотелиальную функцию у больных ГБ [9, 10].

Состояние эндотелиальной функции может быть определено по степени вазодилатации в ответ на физические или фармакологические стимулы (увеличение напряжения сдвига на эндотелии, ацетилхолин, брадикинин, субстанции P и серотонин) в различных сосудистых бассейнах [11]. Диаметр сосуда определяют с помощью ультразвука высокого разрешения [12] или велополюмографии. Расширение артерии в ответ на стимулы, приводящие к высвобождению эндогенного оксида

азота, описывают термином “эндотелийзависимая вазодилатация” (ЭЗВД).

Нарушение ЭЗВД описано при ГБ у человека и на моделях гипертензии у животных [11, 13, 14]. Вероятно, ДЭ при ГБ является первичным феноменом. Нарушение ЭЗВД обнаруживается у потомков больных ГБ с нормальным АД. Также не выявляется связи между степенью ДЭ и уровнем АД [11]. Кроме того, нормализация АД не всегда сопровождается восстановлением ЭЗВД [10, 14, 15].

Нарушение ЭЗВД у больных ГБ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [16]. В ряде исследований показано, что ДЭ у пациентов с ГБ может потенцировать развитие атеросклероза [12, 17]. Поражение сонных артерий как маркер выраженности сердечно-сосудистого ремоделирования включено в систему стратификации риска у больных ГБ [18]. Значение ДЭ как критерия стратификации риска широко обсуждается, и включение этого показателя в международные рекомендации, возможно, произойдет в ближайшее время.

В связи с этим большой интерес вызывает поиск возможных генетических детерминант ремоделирования сосудов и развития ДЭ у больных ГБ. Одним из генов, роль которого в развитии ГБ и поражении органов-мишеней широко обсуждается в последние годы, является ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Значение этого гена подтверждается тем, что мыши с разрушенными генами eNOS имеют значительно более высокие цифры АД, чем контрольные [19]. При этом роль данного гена в нарушении структурно-функционального состояния сосудов при ГБ практически не изучена.

Ген eNOS локализован в хромосоме 7q35-36 и кодирует белок с мол. массой 135 кД, состоящий из 1203 аминокислот [20]. Наиболее мощным регулятором экспрессии eNOS является напряжение сдвига, связанное с воздействием потока крови на поверхность эндотелиальных клеток [21, 22]. В экзонах и интронах гена eNOS обнаружено несколько полиморфных участков, среди которых наиболее изучены два, а именно мини-сателлитный повтор в интроне 4 (eNOS 4a/4b полиморфизм) [23] и мутация в положении 298 белковой последовательности, ведущая к замене остатка глутаминовой кислоты на аспарагиновую (Glu298Asp) [24].

Мини-сателлит 4a/4b в 4-м интроне гена eNOS насчитывает 2 аллеля, состоящих из 4 или 5 tandemных повторов размером 27 пар нуклеотидов. Аллель 4a гена eNOS включает четыре повтора и короче аллеля 4b на 27 пар нуклеотидов [25].

В европейской популяции аллель 4b гена eNOS встречается значительно чаще, чем аллель с 4 повторами. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно 4b/4b – 0,41, 4b/4a – 0,46 и 4a/4a – 0,13. У австралийских европеоидов и японцев, гомозиготных по аллелю eNOS-4a, уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, достоверно выше, чем у лиц с генотипом 4b/4b, что свидетельствует о потенциальной роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития заболеваний, сопровождающихся нарушением нормальной выработки оксида азота [26]. Этот полиморфизм ассоциирован с повыше-

нием уровня циркулирующих нитратов и нитритов и у здоровых людей [27]. Четко прослеживается связь между уровнем продукции NO в организме и выраженностью окислительного стресса при сосудистой патологии: ингибирование синтеза и резкое снижение содержания NO в кровяном русле связано с накоплением свободных радикалов кислорода и перекисей. У гомозиготных носителей аллеля 4a гена eNOS [28] выявлено достоверно более низкое содержание внеклеточной супероксиддисмутазы (одного из ферментов антиоксидантной защиты).

Показаны достоверно более высокое содержание аллеля 4a и частота генотипа 4a/4a среди японцев, страдающих гипертензией и перенесших инфаркт миокарда [29, 30].

При анализе частот аллелей в группах больных ГБ и здоровых людей достоверных различий не обнаружено [31]. Однако при выделении группы больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) частота встречаемости аллеля 4a была достоверно выше, чем в группе здоровых людей [32].

G-T-трансерсия в позиции 894 нуклеотидной последовательности гена eNOS приводит к замене GAG на GAT в 7-м экзоне и, следовательно, к замене глутамата на аспаратат в белковой последовательности (Glu298Asp).

Эта мутация, вероятно, вызывает конформационные изменения в кодируемом белке. Однако функциональный результат этой мутации неизвестен. Молекулярные исследования продемонстрировали отсутствие различий в ферментативной активности между eNOS Asp298 и eNOS Glu298 [33], однако при исследовании нативных сосудов показано снижение каталитической активности у носителей eNOS Asp298 [34, 35].

Носители Asp298 eNOS, возможно, имеют повышенный риск развития атеросклероза и сосудисто-мозговых заболеваний [36].

Распространенность мутации Glu298Asp варьирует в различных этнических группах. Частота встречаемости Asp298 составляет 7% среди здоровых японцев [37, 38] и 30% среди белых [39].

Имеются противоречивые данные об ассоциации полиморфизма Glu298Asp в 7-м экзоне гена eNOS с артериальной гипертензией [31, 40–42].

Целью настоящего исследования было оценить роль полиморфизмов 4b/4a и Glu298Asp гена eNOS в развитии ремоделирования крупных артерий и дисфункции эндотелия у больных ГБ с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы

Характеристика обследованных пациентов

В исследование включен 51 больной ГБ. Среди обследованных было 28 (54,9%) мужчин и 23 (45,1%) женщины в возрасте от 23 до 55 лет (средний возраст $48,0 \pm 6,3$ года). Необходимым условием для включения в исследование являлось наличие ГЛЖ по критериям Франклинского исследования [индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ/ЛЖ) более $1,34 \text{ г/м}^2$ для мужчин и более $1,10 \text{ г/м}^2$ для женщин].

У обследованных пациентов давность артериальной гипертензии варьировала от 1 года до 36 лет, в среднем $14,0 \pm 10,0$ лет, индекс массы тела (ИМТ) в среднем по группе составил у мужчин $27,6 \pm 2,8 \text{ кг/м}^2$, у женщин $30,1 \pm 5,0 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,03$). Масса тела, превышающая нормальные значения (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$), выявлена у 43 (84,3%) больных у 22 мужчин и 21 женщины. Среди обследованных пациентов избыточную массу тела (ИМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$) имели 27 пациентов (17 мужчин и 10 женщины), ожирение I степени (ИМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$) – 12 больных (5 мужчин и 7 женщины), ожирение II степени (ИМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$) – 4 пациента. Курили 17 (33,3%) пациентов.

Методы исследования

Всем больным, помимо эхокардиографического исследования для оценки выраженности ГЛЖ, также выполнялись суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью прибора SpaceLabs 90027, УЗИ сонных артерий и оценка

ЭЗВД плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией.

Все УЗИ проводили с помощью аппарата Vingmed CFM 800 (General Electric, США). Исследование сонных артерий осуществляли с использованием датчика высокого разрешения 7 МГц по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (ОСА) как наиболее отдаленной от датчика. Измерения производили в конце диастолы. Толщину КИМ определяли как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и соавт. [42]. В дальнейшем рассчитывали среднюю толщину КИМ как среднее из всех 12 измерений. По данным литературы, воспроизводимость данного индекса достаточно высока и достигает 95%. Диаметр ОСА оценивали в конце систолы и диастолы как расстояние интима-медиа.

ЭЗВД плечевой артерии оценивали в ходе пробы с реактивной гиперемией, предложенной D.Cetermajer [12], в модификации У.Ногоока и соавт. [43] и О.В.Ивановой и соавт. [44]. Для оценки изменения диаметра плечевой артерии использовали линейный датчик 7,5 МГц. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сигнала частот). Диаметр плечевой артерии измеряли в состоянии покоя и после 5-минутной ишемии конечности, вызванной выше места визуализации плечевой артерии и накачанной до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое. Диаметр плечевой артерии определяли на 60-й секунде после удаления воздуха из манжеты. Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине.

Анализ данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета "Statistica" версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна-Уитни. Для сравнения результатов повторных измерений использовали тест Вилкоксона. При анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 , а при ожидаемых частотах менее 5 – точный тест Фишера (двусторонний).

Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Данные приведены в виде средних значений \pm стандартное отклонение (σ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент включения в исследование средний уровень АД составил $165,7 \pm 14,5$ мм рт.ст. (от 135 до 180 мм рт.ст.) для систолического и $104,4 \pm 5,5$ мм рт.ст. (от 90 до 110 мм рт.ст.) для диастолического. ИММ/ЛЖ составил в среднем $159,68 \pm 35,75 \text{ г/м}^2$ (от 134,24 до $256,12 \text{ г/м}^2$) у мужчин и $140,53 \pm 30,58 \text{ г/м}^2$ (от 111,01 до $218,72 \text{ г/м}^2$) у женщин.

При генотипировании у 37 (72,6%) пациентов выявлен генотип 4b/4b eNOS, у 14 (27,4%) – 4a/4b. Гомозигот по аллелю 4a в обследованной группе не оказалось. Частота аллеля 4b составила 0,863, частота аллеля 4a – 0,137.

Генотип GG гена eNOS (полиморфизм Glu298Asp) обнаружен у 21 (41,2%) больного, GT – у 25 (49,0%) и TT – у 5 (9,8%). Частота аллеля G составила 0,657, аллеля T – 0,343. Распределение всех перечисленных генотипов соответствовало равновесию Харди-Вейнберга.

В связи с малым числом наблюдений в группе пациентов с генотипом TT эти случаи были объединены с гетерозиготами. Таким образом, проводился анализ влияния

присутствия мутантного аллеля Т на структурно-функциональное состояние сосудов при ГБ.

Среднесуточные величины АД у обследованных (по данным СМАД) представлены в табл. 1. Индексы "нагрузки" систолическим (АДс) и диастолическим (АДд) АД у большинства обследованных превышали 40%; индекс "нагрузки" АДс – у 41 (80,4%) больного, индекс "нагрузки" АДд – также у 41. При этом оба индекса, превышающие 40%, одновременно выявлены у 38 (74,5%) больных. У 25 (49,0%) обследованных отмечалась недостаточная степень ночного снижения АД (менее 10%). Степень ночного снижения АДс обратно коррелировала с возрастом пациентов ($r=-0,32$; $p=0,03$). Между группами пациентов с нормальной и избыточной массой тела достоверных различий в показателях, полученных при СМАД, не выявлено.

Среднесуточные величины АД, степень его ночного снижения статистически значимо не различались у пациентов с генотипами 4a/4b и 4b/4b, а также у гомозигот по аллелю G и носителей аллеля T гена eNOS (см. табл. 1).

Данные, полученные при УЗИ сонных артерий у обследованных, представлены в табл. 2.

Толщина КИМ ОСА коррелировала с возрастом ($r=0,59$; $p=0,001$) и данными СМАД: АДс в ночные часы ($r=0,41$; $p=0,021$) и индексом "нагрузки" АДс в ночные часы ($r=0,42$; $p=0,016$). Толщина КИМ ОСА также обратно коррелировала со степенью ночного снижения систолического ($r=-0,49$; $p=0,001$) и диастолического АД ($r=-0,37$; $p=0,036$).

УЗИ плечевой артерии с проведением пробы с реактивной гиперемией было выполнено у 46 пациентов. При исследовании ЭЗВД нормальная реакция была выявлена у 13 больных, сниженная – у 23, парадоксальная вазоконстрикция имела место у 10 обследованных (табл. 3).

Относительный прирост диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией не зависел от уровня систолического, диастолического и пульсового АД, определенного непосредственно перед исследованием, а также от исходного диаметра плечевой артерии. ЭЗВД достоверно не различалась у мужчин и женщин, а также в группах пациентов с нормальной и избыточной массой

тела, курящих и некурящих.

Результаты СМАД у пациентов с нормальной, сниженной ЭЗВД и вазоконстрикторным ответом в ходе пробы с реактивной гиперемией представлены в табл. 4.

Результаты УЗИ сонных артерий и ЭЗВД плечевой артерии в зависимости от генотипа представлены в табл. 5.

Как видно из представленных данных, между группами пациентов с генотипами 4a/4b и 4b/4b гена eNOS не обнаружено достоверных различий в толщине КИМ сонных артерий и относительном приросте диаметра плечевой артерии в тестах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина. У гетерозигот относительно чаще, чем у пациентов с генотипом 4b/4b встречался вазоконстрикторный ответ в ходе пробы с реактивной гиперемией (у 28,6 и 16,2% соответственно), но это различие не было достоверным.

Толщина КИМ сонных артерий не различалась в группах пациентов – гомозигот по аллелю G и носителей аллеля T гена eNOS. Также не различались средние величины относительного прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, но нарушение эндотелийзависимой дилатации достоверно чаще выявлялось у носителей аллеля T ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$; см. рисунок).

Обсуждение

Детерминанты, определяющие ремоделирование сердца и сосудов при ГБ практически идентичны. Условно их можно разделить на гемодинамические и негемодинамические. Основной гемодинамический фактор, определяющий развитие процессов ремоделирования, – уровень АД. Многочисленные исследования продемонстрировали, что показатели СМАД сильнее, чем результаты "офисного" измерения АД, коррелируют с тяжестью поражения органов-мишеней [45], особенно с ГЛЖ [45, 46] и толщиной КИМ сонных артерий [45, 47, 48]. Негемодинамические детерминанты преимущественно отражают активность нейрогуморальных систем, стимулирующих развитие пролиферативных процессов. По данным Фрамин-

Таблица 1. Результаты СМАД в зависимости от полиморфизма гена эндотелиальной eNOS

Показатель	Все пациенты (n=51)	Генотип			
		4a/4b (n=14)	4b/4b (n=37)	GG (n=21)	GT+TT (n=30)
АДс, мм рт. ст.					
среднесуточное	147,84±17,84	147,21±16,94	147,24±17,57	149,14±18,07	145,69±16,66
среднее отклонение	16,18±4,00	15,20±3,04	16,71±4,32	15,83±3,16	16,59±4,59
АДд, мм рт. ст.					
среднесуточное	93,86±13,19	93,14±8,35	93,18±13,52	93,52±11,31	92,89±12,94
среднее отклонение	13,12±3,31	12,35±1,88	13,51±3,77	12,5±3,06	13,48±3,57
АДс, степень ночного снижения, %	10,2±6,9	9,4±8,1	10,5±6,7	0,107±0,061	0,098±0,079
АДд, степень ночного снижения, %	14,1±7,0	13,1±7,7	14,6±6,9	0,139±0,056	0,143±0,082

Таблица 2. Результаты УЗИ сонных артерий

Показатель	Среднее значение	Минимум	Максимум
Диаметр левой ОСА, см:			
в систолу	8,18±1,17	6,44	11,54
в диастолу	7,71±1,20	5,77	11,41
Диаметр правой ОСА, см:			
в систолу	8,18±1,03	6,44	10,77
в диастолу	7,63±1,01	5,96	10,00
Толщина КИМ ОСА, мм	0,69±0,14	0,50	1,14

Таблица 3. ЭЗВД у обследованных пациентов

Показатель	Все пациенты (n=46)	Нормальная ЭЗВД (n=13)	Снижение ЭЗВД (n=23)	Инверсия ЭЗВД (n=10)
Относительный прирост диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией, %	5,10±7,10	12,99±2,07	5,15±3,06*	-5,27±3,84**

* $p<0,01$ по сравнению с группой с нормальной ЭЗВД; ** $p<0,01$ по сравнению с группами с нормальной и сниженной ЭЗВД.

гемского исследования, независимым предиктором ремоделирования сердца является ИМТ [49], что позволяет отнести к негемодинамическим детерминантам ремоделирования избыточную массу тела. В обследованной группе больных, имеющих ГЛЖ, частота выявления ИМТ, превышающего нормальные значения, была очень высокой (84,3%). Генетические факторы, по-видимому, занимают особое место, так как их влияние на процессы ремоделирования может реализовываться при участии как гемодинамических, так и негемодинамических механизмов.

Измерение толщины КИМ общих сонных артерий позволяет судить о выраженности ремоделирования магистральных сосудов. На сегодняшний день нет единого мнения о границе нормальных значений этого показателя: разные авторы называют величины от 0,8 до 1,0 мм [47]. Это, по-видимому, обусловлено как популяционными различиями, так и отсутствием единого общепринятого протокола проведения измерений. Включение в исследование больных с уже имеющейся выраженной ГЛЖ позволяло предполагать высокую частоту выявления утолщения КИМ общих сонных артерий. Однако в обследованной группе число пациентов с увеличением этого показателя, в зависимости от выбранной границы нормы, составляло от 2 до 5 человек, т.е. не более 10% всех обследованных. Возможно, это объясняется некоторым "запаздыванием" изменений в сосудах по отношению к ремоделированию миокарда.



Выраженность процессов ремоделирования крупных сосудов у обследованных больных зависела в основном от гемодинамических факторов, давности гипертензии, возраста, что согласуется с данными, полученными в исследовании ELSA [47].

По результатам оценки степени дилатации плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией, широко используемой для неинвазивной оценки функции эндотелия, более чем у половины обследованных больных была выявлена ДЭ, которая ассоциировалась с высоким среднесуточным уровнем АД. При этом наиболее неблагоприятные изменения суточного профиля АД отмечались у пациентов с парадоксальным вазоконстрикторным ответом в ходе пробы.

Частоты генотипов eNOS (полиморфизм 4a/4b) у обследованных пациентов соответствовали таковым у здоровых людей в московской популяции [50]. В обследованной группе не было выявлено связи выраженности сосудистого ремоделирования с полиморфизмом гена eNOS. Также не отмечалось связи полиморфизма 4a/4b гена eNOS с ДЭ.

В отличие от полиморфизма 4a/4b, данных о связи которого с нарушением функции сосудов не удалось встретить в литературе, данные о связи G/T-полиморфизма с функцией сосудов есть. У носителей аллеля T гена eNOS (TT и GT, Asp298) существенно выше, чем у гомозигот по аллелю G, прессорный ответ на введение фенилэфрина, что может свидетельствовать о влиянии этого полиморфизма на сосудистую реактивность [51]. У носителей аллеля Asp298 также описана вазомоторная дисфункция, связанная с повышенным микрососудистым базальным тонусом в бассейне передней нисходящей коронарной артерии [52]. В обследованной группе отмечалась ассоциация носительства мутантного аллеля T гена eNOS с ДЭ. В литературе не удалось встретить данных о связи полиморфизма этого гена с функциональной активностью фермента. Вместе с тем подобная связь показана для других генов и их продуктов, в частности для гена ангиотензинпревращающего фермента [53, 54]. Это позволяет предполагать, что аналогичные механизмы лежат и в основе связи полиморфизма NO-синтазы и функции эндотелия.

Таблица 4. Показатели СМАД у пациентов с различными результатами пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Нормальная ЭЗВД (n=13)	Снижение ЭЗВД (n=23)	Инверсия ЭЗВД (n=10)
АДС:			
среднесуточное, мм рт. ст.	145,54±20,31	144,95±14,59*	158,10±19,15
индекс "нагрузки", %	61,61±29,48	70,42±24,11	86,09±13,58*
время "нагрузки", %	61,90±31,68	67,88±25,71	85,15±16,10*
дневное, индекс "нагрузки", %	61,98±30,62	68,83±28,03	83,62±18,79*
ночное, мм рт. ст.	135,38±21,71	132,64±13,81*	149,50±24,05
АДд:			
среднесуточное, мм рт. ст.	91,31±16,53	91,23±8,19**	102,80±14,28
дневное, стандартное отклонение, мм рт. ст.	12,05±4,30	10,28±3,19*	12,84±3,91
индекс "нагрузки", %	57,88±31,70	66,26±25,00*	83,46±12,07*
время "нагрузки", %	53,59±33,63	61,50±26,96*	80,89±14,96*
дневное, мм рт. ст.	95,77±16,27	96,18±8,43**	107,60±13,62
дневное, индекс "нагрузки", %	61,10±32,19	70,50±25,43	84,62±14,67*
дневное, время "нагрузки", %	55,83±33,03	65,80±25,94	80,77±15,46*
ночное, мм рт. ст.	82,38±16,89	81,55±8,73**	93,60±16,13
ночное, индекс "нагрузки", %	47,81±33,02	52,35±30,87	77,02±27,21*

* $p<0,05$ по сравнению с группой с нормальной ЭЗВД, * $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с группой с инверсией ЭЗВД.

Таблица 5. Результаты УЗИ сонных артерий и ЭЗВД плечевой артерии в зависимости от генотипа eNOS

Генотип	Диаметр левой ОСА, мм		Толщина КИМ ОСА, мм	ЭЗВД, %	
	в систолу	в диастолу			
eNOS4	4a/4b	8,02±0,84	8,25±1,33	5,4±6,0	0,67±0,12
	4b/4b	7,58±0,82	7,76±1,36	5,5±7,4	0,71±0,15
eNOS298	GG	8,16±1,22	7,72±1,30	6,8±5,9	0,68±0,10
	GT+TT	8,20±1,22	7,70±1,20	4,4±7,6	0,71±0,16

Выводы

1. Выраженность ремоделирования крупных артерий у больных ГБ с гипертрофией миокарда ЛЖ ассоциируется со среднесуточными уровнями АД и возрастом.

2. Не выявлено связи полиморфизма гена eNOS как с суточным профилем АД, так и с выраженностью ремоделирования крупных артерий у больных ГБ с гипертрофией миокарда ЛЖ.

3. Нарушение эндотелиальной функции у больных ГБ с гипертрофией миокарда ЛЖ ассоциируется с носительством мутантного аллеля T гена eNOS.

Литература

- Lüscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lang* 1990; 168 (Suppl): 27–34.
- Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 542–8.
- Jessup W. Oxidized lipoproteins and nitric oxide. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 274–80.
- Huang PL. Mouse models of nitric oxide synthase deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2000; 16 (Suppl): S120–3.
- Shesely EG, Maeda N, Kim HS et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13176–81.
- Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial N^G-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992; 10: 1025–31.
- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424–37.
- Gryglenski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 446–50.
- Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H, Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96: 1513–9.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 2222–9.
- John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000; 18: 363–74.
- Celeanu-Du S, Sorescu KE, Good VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
- Momboudi J-Y, Vamboutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Molecular Cell Cardiol* 1999; 31: 61–74.
- Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1671–4.
- Arnold JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 182–8.
- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–6.
- Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A et al. Endothelial function and common carotid wall thickening in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 32: 25–32.
- World Health Organisation—International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17 (2): 151–83.
- Huang PL, Huang Z, Masbimo H et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239–42.
- Marsden PA, Schappert KT, Chen HS et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett* 1992; 307: 287–93.
- Uematsu M, Obara Y, Navas JP et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol* 1995; 269: C1371–8.
- Malek AM, Izumo S, Alper SL. Modulation by pathophysiological stimuli of the shear stress-induced up-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Neurosurgery* 1999; 45: 334–44.
- Miyabara K, Kawamoto T, Sase K et al. *Eur J Biochem* 1994; 223: 719–26.
- Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet* 1998; 103: 65–9.
- Wang XL, Sim AS, Badenhop RF et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996; 2: 41–5.
- Wang XL, Mahaney MC, Sim AS et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3147–53.
- Tsukada T, Yokoyama K, Arai T et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 190–3.
- Adachi T, Wang XL. Association of extracellular superoxide dismutase phenotype with the endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphism. *FEBS Lett* 1998; 433: 166–8.
- Ichihara S, Yamada Y, Fujimura T et al. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population. *Am J Cardiol* 1998; 81: 83–6.
- Uwabo J, Soma M, Nakayama T et al. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am J Hypertens* 1998; 11: 125–8.
- Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 3–8.
- Nakayama T, Soma M, Takahashi Y et al. Association analysis of CA repeat polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Clin Genet* 1997; 51: 26–30.
- Hingorani AD, Jia H, Stevens PA et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1995; 13: 1602–9.
- Persu A, Stoienoiu MS, Messiaen T et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Molecul Genet* 2002; 11: 229–41.
- Tesaurio M, Thompson WC, Roglicani P et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2832–35.
- Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002; 90: 1153–8.
- Nakayama N, Yasue H, Yoshimura M et al. T-786 – C Mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864–70.
- Shimasaki Y, Yasue H, Yoshimura M et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1506–10.
- Hingorani AD, Liang CE, Fatibene J et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999; 100: 1515–20.
- Karvonen J, Kauma H, Kerrinen K et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort. *J Intern Med* 2002; 251: 102–10.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A et al. Combined effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1046–52.
- Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci* 1988; 32: 166–73.
- Hirooka Y, Egashira K, Imazumi T et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 948–55.
- Иванова ОВ, Беляшова ТВ, Соболева ГЛ и др. Составные эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью: оцениваемое с помощью ультразвука сосудистого сопротивления. *Кардиология* 1997; 37 (7): 41–5.
- Salm I, Schroeder P, Aeljaer C et al. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 987–96.
- Prisant LM, Carrauth AA. Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990; 3: 81–9.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Leucodipine Study on Atherosclerosis. *Hypertension* 1998; 16: 949–61.
- Plavnik FL, Aizen S, Koblmann O et al. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures. *Brazil J Med Biol Res* 2000; 33: 55–64.
- Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1287–94.
- Комоская ЮВ, Кобелева ЖД, Сергеева ТВ и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2. *Артериальная гипертензия* 2002; 4: 43–50.
- Phillip I, Plantefevre G, Vuillamier-Barrot S et al. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation* 1999; 99: 3096–8.
- Naber CK, Baumgart D, Altmann C et al. eNOS 894T allele and coronary blood flow at rest and during adenosine-induced hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1908–12.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–6.
- Eda S, Elliott HL, Morton JJ et al. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) of angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266–9.