

Ассоциация генов бета-адренорецепторов, коннексина-40 и калиевого канала $KCNH2$ с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Л.О.Минушкина, Е.С.Горшкова, А.Н.Бровкин*, В.А.Бражник**, В.В.Носиков*, Д.А.Затейщиков

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

*ГНЦ РФ «ГосНИИ генетика», **ГУЗ ГКБ №51, г.Москва

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов коннексина 40 (CX40) потенциал-зависимого калиевого канала (KCNH2), бета-адренорецепторов 1, 2 и 3 типа (ADRB1, ADRB2, ADRB3) со структурными и функциональными особенностями миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Обследовано 177 больных гипертонической болезнью (83 (46,9%) мужчины и 94 (53,1%) женщины). Средний возраст – $60,6 \pm 0,76$ лет. В обследованной группе было 19 (10,9%) больных с АГ I степени, 57 (32,8%) больных с АГ II степени и 101 (56,3%) – с АГ III степени. Структурные особенности миокарда левого желудочка исследовались с помощью эхокардиографии.

В обследованной группе оказалось 55 больных без признаков ГЛЖ и 122 больных с увеличением ИММЛЖ. Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ были старше ($62,8 \pm 0,88$ лет и $52,9 \pm 1,49$ лет соотв., $p = 0,001$), имели большую длительность ГБ ($16,0 \pm 1,07$ лет и $10,7 \pm 1,44$ лет, $p = 0,018$), более высокий уровень систолического АД ($202,7 \pm 2,51$ мм.рт.ст. и $181,6 \pm 3,79$ мм.рт.ст., $p = 0,008$) и больший индекс массы тела ($29,4 \pm 0,41$ кг/м² и $26,6 \pm 0,57$ кг/м², $p = 0,001$). Среди больных с ГЛЖ было больше женщин (57,7% и 37,5%, $p = 0,025$) и больше больных с сахарным диабетом типа 2 (17,5% и 5,0%, $p = 0,040$).

Достоверные различия в частотах генотипов изученных генов-кандидатов были выявлены для полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 – в группе больных с ГЛЖ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше, чем среди больных без ГЛЖ (OR 2,32 [1,34–4,11]). В группе больных с ГЛЖ частота генотипа Thrk/Thr полиморфного маркера Lys897Thr в гене KCNH2 была достоверно выше (OR 5.35 [1.50–19.12]), чем среди больных без ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, гипертоническая болезнь.

The purpose of our trial was to study association of polymorphous markers of genes Connexin-40 (CX40) potential-dependent potassium channel (KCNH2), b-adrenoreceptors of types 1, 2 and 3 (ADRB1, ADRB2, ADRB3) with structural and functional peculiarities of left myocardial ventricle in patients with hypertensive disease.

177 patients with hypertensive disease (83 (46.9%) men and 94 (53.1%) women) were examined. Average age was 60.6 ± 0.76 . In the study group there were 19 (10.9%) patients with arterial hypertension (AH) of stage I, 57 (32.8%) patients with AH stage II and 101 (56.3%) patients with AH stage III. Structural peculiarities of the left myocardial ventricle were studied with echocardiography.

In the study group there were 55 patients without hypertrophy of the left ventricle (HLV) and 122 patients with the increased mass index of the left ventricle. Patients with hypertrophy of left myocardial ventricle were older (62.8 ± 0.88 years old and 52.9 ± 1.49 years old, correspondingly, $p = 0.001$); they had longer history of hypertensive disease (16.0 ± 1.07 years and 10.7 ± 1.44 years, $p = 0.018$), higher level of systolic AP (202.7 ± 2.51 mm Hg and 181.6 ± 3.79 mm Hg, $p = 0.008$) and larger body weight index (29.4 ± 0.41 kg/m² and 26.6 ± 0.57 kg/m², $p = 0.001$). Women were more numerous among patients with HVL (57.7% and 37.5%, $p = 0.025$ and among patients with diabetes mellitus 2 (17.5% and 5.0%, $p = 0.040$).

Reliable differences in occurrence of gene types of the studied gene-candidates were found out for polymorphous marker Gly389Arg of gene ADRB1 – in patients with HVL occurrence of genotype Arg/Arg was reliably higher than among patients without HVL (OR 2.32 [1.34–4.11]). In the group of patients with HVL occurrence of genotype Thrk/Thr of polymorphous markers Lys897Thr in gene KCNH2 was reliably higher (OR 5.35 [1.50–19.12]) than among patients without HVL.

Key words: myocardial hypertrophy, hypertensive disease.

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с гипертонической болезнью (ГБ) – это более сильный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем «случайные» данные АД [1, 2]. Вместе с тем, развитие ГЛЖ не всегда определяется только повышением артериального давления (АД). Патфизиологические механизмы развития ГЛЖ до конца не ясны. Показана существенная роль активации ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системы. В близнецовых и семейных исследованиях показана роль наследственных факторов в развитии ГЛЖ.

Описано несколько основных групп генов, ассоциированных с развитием ГЛЖ. Это гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтазы, эндотелина, структурных белков миокарда. Мы предположили, что в качестве кандидатных генов, ассоциированных с развитием поражения миокарда при ГБ, могут быть гены, кодирующие бета-адренорецепторы, коннексины и ионные каналы миокарда, участвующие в регуляции сердечного ритма и синхронности сердечных сокращений.

Целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров в генах коннексина 40

(CX40) потенциал-зависимого калиевого канала (KCNH2), бета-адренорецепторов 1, 2 и 3 типа (ADRB1, ADRB2, ADRB3) со структурными и функциональными особенностями миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования

Обследовано 177 больных гипертонической болезнью. Среди них было 83 (46,9%) мужчины и 94 (53,1%) женщины. Средний возраст больных составил $60,6 \pm 0,76$ лет, 19 (10,9%) больных имели АГ 1-ой степени, 57 (32,8%) – АГ 2-ой степени и 101 (56,3%) – АГ 3-ей степени. У 97 (54,8%) имелась ИБС, у 26 (14,7%) сахарный диабет типа 2, 138 (78,0%) имели избыточную массу тела, 9 (5,1%) имели в анамнезе инсульт.

Эхокардиографическое обследование

Эхокардиографическое исследование (Эхо-ЭКГ) проводилось на ультразвуковом аппарате ACUSON-128XP (Acuson, США). Определение конечного диастолического (КДР), конечного систолического размеров (КСР), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗАСЛЖ) проводились в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца. Масса миокарда левого желудочка рассчитывались по формуле Деверо и Рейчека [3]:

$$1,04 \times [(ТМЖП + ТЗАСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6.$$

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (Корнельский критерий: верхней границей нормы считали 125 г/м^2 – для мужчин и 110 г/м^2 – для женщин).

Для определения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов проводили выделение геномной ДНК из венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе Терцик (“ДНК-Технология”, Россия). Агарозные гели окрашивали бромистым этидием, полиакриламидные – нитратом серебра. В таблице 1 представлены гены и их полиморфные маркеры, выбранные в качестве возможных генов-кандидатов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину p для двухстороннего его варианта.

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Кнуда Кристенсена.

Оценка влияния клинических и генетических показателей на степень ГЛЖ проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь кото-

Таблица 1
Последовательности праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов -кандидатов

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' – 3')	Рестриктаза
G(-44)A в гене CX40	5' – ccc tct ttt taa tgc tat ctg tgg c –3' 5' – ggt gga ggg aag aag act ttt ag –3'	HaeIII
A71G в гене CX40	5' – cttcttttctctcctcctggaatt –3' 5' – aggggaaggcgacagatacga –3'	EcoRI
Lys897Thr в гене KCNH2	5' – ctggaggaaggatgggaaggtctgag –3' 5' – ccttcgcagggcgacggacc –3'	MspI
ADRB1, Ser49Gly	ctcgttgctgcctcccgcca agcacattgcccgccacgat	HaeIII
ADRB1, Gly389Arg	accccatcatctactgccgc acatcgctgctgctgctgc	Bst2UI
ADRB2, Gly16Arg	gcagcgcttcttctgctggcaccctct cgacagcacatcaatggaagtcc	XbaI
ADRB2, Glu27Gln		Fsp4HI
ADRB3, Trp64Arg	5' – cag ggg ttc cgt ggg agg cg –3' 5' – cgg cca gcg aag tca cga ac –3'.	Bst2UI

рых с гипертрофией левого желудочка носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе ($p < 0,05$), включали в многофакторный регрессионный анализ. В качестве многофакторного анализа использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Уилкса.

Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

В обследованной группе оказалось 55 больных без признаков ГЛЖ и 122 больных с увеличением ИММЛЖ. Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ были старше ($62,8 \pm 0,88$ лет и $52,9 \pm 1,49$ лет соотв., $p = 0,001$), имели большую длительность ГБ ($16,0 \pm 1,07$ лет и $10,7 \pm 1,44$ лет, $p = 0,018$), более высокий уровень систолического АД ($202,7 \pm 2,51$ мм.рт.ст. и $181,6 \pm 3,79$ мм.рт.ст., $p = 0,008$) и больший индекс массы тела ($29,4 \pm 0,41 \text{ кг/м}^2$ и $26,6 \pm 0,57 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,001$). Среди больных с ГЛЖ было больше женщин (57,7% и 37,5%, $p = 0,025$) и больше больных с сахарным диабетом типа 2 (17,5% и 5,0%, $p = 0,040$).

Распределение частот генотипов в обследованной группе для всех изученных генов-кандидатов соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Частоты генотипов изученных генов-кандидатов среди больных с и без ГЛЖ представлены в таблице 2. Достоверные различия в частотах генотипов изученных генов-кандидатов были выявлены для полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 – в группе больных с ГЛЖ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше, чем среди больных без ГЛЖ (OR 2,32 [1,34–4,11]). В группе больных с ГЛЖ частота генотипа Thrk/Thr полиморфного маркера Lys897Thr в гене KCNH2 была достоверно выше (OR 5,35 [1,50–19,12]), чем среди больных без ГЛЖ. Следует отметить, что маркеры гена CX40 находились в полном неравновесии по сцеплению, частота распределения генотипов оказалась одинаковой.

Для оценки независимости влияния клинических и генетических факторов на выраженность ГЛЖ был проведен многофакторный регрессионный анализ. При однофакторном анализе увеличение ММЛЖ оказалось ассоциировано с уровнем САД, длительностью ГБ, из-

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов у больных ГБ в зависимости от наличия ГЛЖ

	Нет ГЛЖ	Есть ГЛЖ	p
Полиморфный маркер Ser49Gly гена ADRB1			
Генотипы			
Ser/Ser	34 (85,0%)	118 (86,1%)	Нд
Ser/Gly	6 (15,0%)	18 (13,1%)	Нд
Gly/Gly	0 (0,0%)	1 (0,7%)	нд
Полиморфный маркер Gly389Arg гена ADRB1			
Генотипы			
Arg/Arg	19 (47,5%)	93 (67,9%)	0,016
Arg/Gly	18 (45,0%)	37 (27,0%)	нд
Gly/Gly	3 (7,5%)	7 (5,1%)	нд
Полиморфный маркер Gly16Arg гена ADRB2			
Генотипы			
Gly/Gly	15 (37,5%)	71 (51,8%)	Нд
Gly/Arg	19 (47,5%)	56 (40,9%)	Нд
Arg/Arg	6 (15,0%)	10 (7,3%)	нд
Полиморфный маркер Glu27Gln гена ADRB2			
Генотипы			
Glu/Glu	18 (45,0%)	49 (35,8%)	Нд
Glu/Gln	10 (25,0%)	54 (39,4%)	Нд
Gln/Gln	12 (30,0%)	34 (24,8%)	нд
Полиморфный маркер Trp64Arg гена ADRB3			
Генотипы			
Trp/Trp	33 (82,5%)	95 (69,3%)	Нд
Trp/Arg	4 (10,0%)	24 (17,5%)	нд
Arg/Arg	3 (7,5%)	18 (13,1%)	нд
Полиморфный маркер G(-44)A в гене CX40			
Генотипы:			
GG	35 (63,8%)	58 (59,8%)	Нд
GA	14 (25,5%)	34 (35,1%)	Нд
AA	6 (10,9%)	5 (5,2%)	нд
Аллели			
G	84 (73,4%)	150 (77,3%)	Нд
A	26 (76,6%)	44 (22,7%)	нд
Полиморфный маркер A71G в гене CX40			
Генотипы:			
AA	35 (63,8%)	58 (59,8%)	Нд
GA	14 (25,5%)	34 (35,1%)	Нд
GG	6 (10,9%)	5 (5,2%)	Нд
Аллели			
A	84 (73,4%)	150 (77,3%)	Нд
G	26 (76,6%)	44 (22,7%)	нд
Полиморфный маркер Lys897Thr в гене KCNH2			
Генотипы:			
Lys/Lys	39 (70,9%)	69 (71,1%)	Нд
Lys/Thr	16 (29,1%)	17 (17,5%)	Нд
Thr/Thr	0 (0%)	11 (11,3%)	0,005
Аллели			
Lys	94 (85,5%)	155 (79,9%)	Нд
Thr	16 (14,5%)	39 (20,1%)	нд

быточной массой тела и носительством генотипов Thr/Thr полиморфного маркера Lys389Thr гена KCNH2 и Arg/Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1. При проведении многофакторного анализа все эти факторы оказались независимо связанными с увеличением ММЛЖ: для длительности ГБ OR 2.15 [1.09–4.26] p=0,026, для уровня САД OR 2.88 [1.19–6,84] p=0,004,

для генотипа Thr/Thr OR 6.57[1.15–22.43], p=0,009, для генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 OR 2.42 [1.05–5.58] p=0.039.

Обсуждение результатов

Все основные эффекты активации симпатической нервной системы опосредуются через специфические адренорецепторы. Адренорецепторы подразделяются на два основных подтипа – бета и альфа. Основные сердечно-сосудистые эффекты активации СНС, положительный хроно- и инотропный эффект опосредуется через активацию бета1-адренорецепторов, которые наиболее представлены в клетках сердечной мышцы. Рецепторы типа 2 в сердце представлены как в желудочках, так и в предсердиях, при этом эффект при их стимуляции совпадает с рецепторами типа 1. Соотношение рецепторов типа 1 и 2 в сердечной мышце примерно 2:1. В значительном количестве эти рецепторы экспрессируются на мембранах пейсмекерных клеток, что указывает на их важную роль в регуляции ритма сердца. Однако наиболее распространен этот тип рецепторов в бронхах, где их стимуляция приводит к расширению бронхиального дерева. Бета-рецепторы типа 3 изучены существенно меньше. Экспрессируются они в жировой ткани, в коронарных сосудах и в ткани предсердий, однако их роль в развитии сердечно-сосудистой патологии окончательно не ясна. Возможно их влияние на метаболизм углеводов и липолиз [4].

Впервые ассоциация полиморфного маркера Gly49Ser гена ADRB1 с ЧСС покоя была показана Ранадой в 2002 г. Гомозиготные носители аллеля Ser имели максимальную ЧСС [5].

Полиморфный маркер Gly398Arg гена ADRB1 оказался ассоциирован с реакцией ЧСС и АД на физическую нагрузку. Это было выявлено в рамках исследования в Финляндии на достаточно большой группе обследованных лиц – 890 человек. Все обследованные лица выполняли стандартный нагрузочный тест с измерением ЧСС, САД и ДАД до и на фоне физической нагрузки. Реакция этих параметров на нагрузку сопоставлялась с генотипами генов бета-адренорецепторов. Аллель Arg389 оказался ассоциирован с более выраженной реакцией САД на нагрузку. Полиморфный маркер Gly49Ser не был ассоциирован с реакцией ЧСС и АД [6].

Полиморфный маркер Gly389Arg гена ADRB1 оказался ассоциирован с неблагоприятным коронарным прогнозом. Исследование было проведено в рамках протокола WOSCOPS. При анализе частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 оказалось, что генотипы Gly/Arg и Gly/Gly ассоциированы с более высоким риском неблагоприятных исходов [7].

Имеются всего несколько работ, в которых изучалась ассоциация полиморфизма гена ADRB1 с гипертрофией миокарда ЛЖ. При обследовании 2417 больных гипертонической болезнью в китайской популяции была выявлена ассоциация полиморфизма гена ADRB1 с развитием гипертрофии миокарда у этих больных. Гомозиготные носители аллеля Arg полиморфного маркера Gly389Arg гена ADRB1 имели достоверно большую массу миокарда ЛЖ толщину стенок ЛЖ и относительную толщину стенок ЛЖ по сравнению с носителями генотипов Gly/Arg и Gly/Gly [8].

В исследовании, проведенном на неграх США, в группе из 448 больных ГБ, обследованных до начала

лечения, была изучена ассоциация развития ГЛЖ с 395 полиморфными маркерами 80 генов-кандидатов. Только полиморфный маркер Arg389Gly гена ADRB1 показал достоверную ассоциацию с развитием ГЛЖ у этой группы больных [9].

Полиморфные маркеры Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 оказались ассоциированы с эффективностью действия атенолола как гипотензивного препарата у больных ГБ. Степень уменьшения массы миокарда ЛЖ при длительной терапии атенололом также оказалась ассоциирована с полиморфным маркером Arg389Gly гена ADRB1 [10].

Однако в исследовании на белой американской популяции не было обнаружено ассоциации между генотипом полиморфного маркера Gly389Arg массой миокарда левого желудочка, так же как и фракцией выброса у больных ГБ [11]. У негров США также не было выявлено ассоциации идиопатической дилатационной кардиомиопатии и полиморфных маркеров Gly389Arg гена ADRB1 и Del322–325 гена ADRA2C [12].

В нашем исследовании впервые была изучена ассоциация ГЛЖ у русских больных ГБ с полиморфным маркером Gly398Arg гена ADRB1 в российской популяции. Генотип Arg/Arg этого полиморфного маркера оказался ассоциирован с увеличением ИММЛЖ, а также с нарушением геометрии левого желудочка. В случае полиморфного маркера Ser49Gly ассоциации обнаружено не было.

Только в одном исследовании показана ассоциация полиморфного маркера Gln27Glu гена ADRB2 с развитием ГЛЖ. В исследовании на 775 больных ГБ в итальянской популяции была изучена взаимосвязь между выраженностью ГЛЖ и полиморфизмом гена ADRB2. Были определены генотипы трех полиморфных маркеров этого гена: Arg16Gly, Gln27Glu, и Ile164Thr. Ни один из исследованных полиморфных маркеров не был связан с уровнем артериального давления. При этом носительство аллеля Glu27 ассоциировалось с увеличением риска развития ГЛЖ в 1,4 раза [13].

В нашем исследовании генотипы полиморфных маркеров Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 не были ассоциированы с развитием ГЛЖ у больных ГБ.

Данных об ассоциации полиморфного маркера Trp64Arg гена ADRB3 с развитием ГЛЖ у человека нет. Показана его ассоциация с ожирением и сахарным диабетом типа 2, но не с развитием артериальной гипертензии [14]. Имеются данные об ассоциации этого полиморфного маркера и уровня экспрессии ADRB3 при физической нагрузке с ГЛЖ у мышей [15]. В нашем исследовании данных об ассоциации ГЛЖ с генотипом полиморфного маркера Trp64Arg гена ADRB3 с ГЛЖ не получено.

Коннексины — это семейство протеинов, участвующих в образовании межклеточных каналов. Эти протеины играют запирающую функцию и участвуют в регуляции межклеточных ионных токов. Коннексины 40, 43 и 45 экспрессируются в кардиомиоцитах и связаны с регуляцией проводящей системы сердца, сократительной способностью миокарда, регуляцией синхронности сокращения правого и левого желудочка. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что коннексин 43 может быть вовлечен в процесс развития ГЛЖ при артериальной гипертензии, аортальном стенозе и гипертрофии правого желудочка при легочной

гипертензии [16]. На трансгенных мышах с дефицитом CX40 и избытком CX43 выраженная гипертрофия миокарда у всех особей. [17]. В экспериментах на животных было показано, что в условиях перегрузки в миокарде увеличивается экспрессия коннексина 40, а экспрессия коннексина 43 уменьшается [18]. Показано, что у гипертензионных крыс экспрессия коннексина 40 в 3,1 раз меньше, чем у нормотензивных особей, а экспрессия коннексина 43 в 3,3 раза меньше. Это позволяет предполагать вовлеченность коннексинов в регуляцию состояния сердечной мышцы как в норме, так и при ГБ [19]. Это позволяет рассматривать ген CX40 как один из генов-кандидатов для развития гипертрофии миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности [20]. CX40 картирован в хромосоме 1q21. В гене CX40 чаще всего изучается замена А-44G в промоторе гена. При исследовании уровня экспрессии коннексина у носителей разных генотипов было показано, что замена G на A существенно снижает активность промотора и уровень экспрессии гена [21]. Лучше всего изучена ассоциация полиморфизма гена CX40 с развитием мерцательной аритмии [22, 23]. Мы впервые изучили возможность ассоциации полиморфизма гена CX40 с параметрами миокарда ЛЖ у больных ГБ. Ассоциации с ГЛЖ не было выявлено, однако минорный генотип AA полиморфного маркера G(-44)A гена CX40 и генотип GG сцепленного с ним маркера A71G оказались связанными с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных ГБ. Генетический фактор оказался независимым, наряду с возрастом больных. Возможно, это отражает участие коннексина 40 в регуляции функции левого желудочка.

Калиевый потенциал-зависимый канал подсемейства H2 подтипа 2 (калиевый канал сердца) экспрессируется в нервной ткани и миокарде. Потенциал-зависимые калиевые каналы сердца контролируют потоки калия в проводящей системе сердца и обеспечивают центральный контроль скорости и ритма сердечных сокращений. С мутацией гена этого канала связано развитие некоторых форм синдрома удлиненного QT и увеличение риска развития желудочковых нарушений ритма. Это относится к мутации ALA561VAL, ASN470ASP, VAL822MET, GLY628SER и некоторым другим (всего более 20 мутаций). Эти изменения в структуре канала меняют его конформацию, и канал долгие остается открытым.

В экспериментах на культуре клеток показана ко-экспрессия гена KCNH2 и гена рецептора ангиотензина II типа 1, опосредующего основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина и, в частности, процессы гипертрофии миокарда [24]. Показано, что экспрессия гена KCNH2 регулируется и тиреоидными гормонами. Таким образом, этот канал может опосредовать кардиотоксические эффекты при заболеваниях щитовидной железы [25].

Мы предположили возможную ассоциацию полиморфизма гена KCNH2 с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Оказалось, что генотип Thr/Thr ассоциирован с увеличением ИММЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании подтверждена ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 с развитием ГЛЖ у больных гипертонической болезнью в российской популяции. Эта ассоциация при многофакторном анализе оказалась не-

зависимой от других клинических факторов. Кроме того, была выявлена ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного маркера Gly398Arg гена ADRB1 с геометрическим типом левого желудочка. Для других изученных нами полиморфных маркеров генов ADRB1, ADRB2, ADRB3 ассоциаций со структурными особенностями миокарда левого желудочка не выявлено.

Выявлена и ассоциация развития гипертрофии левого желудочка с полиморфизмом генов, кодирующих ионные каналы сердца. Генотип Thr/Thr полиморфного маркера Lys389Thr гена KCNH2 ассоциирован с увеличением ИММЛЖ. Полученные нами данные могут позволить уточнить патогенетические механизмы развития ГЛЖ и требуют проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114 (5). — P. 345–352.
2. Mosterd A., D'Agostino R.B., Silbershatz H. u др. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340 (16). — P. 1221–1227.
3. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* — 1977. — Vol. 55 (4). — P. 613–618.
4. Noori S., Friedlich P., Seri I. Developmentally Regulated Cardiovascular, Renal, and Neuroendocrine Effects of Dopamine *NeoReviews.* — 2003. — Vol. 4, No. 10. — P. e28.
5. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H. u др. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 70 (4). — P. 935–942.
6. Nieminen T., Lehtimäki T., Laiho J., u др. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. *The Finnish Cardiovascular Study. J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100 (2). — P. 507–511.
7. White H.L., Maqbool A., McMahon A.D. u др. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23 (14). — P. 1087–1092.
8. Fu C., Wang H., Wang S. u др. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 41 (10–11). — P. 773–778.
9. Meyers K.J., Mosley T.H., Fox E. u др. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49 (5). — P. 992–999.
10. Karlsson J., Lind L., Hallberg P. u др. Beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol.* — 2004. — Vol. 27 (6). — P. 347–350.
11. Canham R.M., Das S.R., Leonard D. u др. {alpha}2cDel322–325 and {beta}1Arg389Adrenergic Polymorphisms Are Not Associated With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction

or Increased Left Ventricular Volume. *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 49 (2). — P. 274–276.

12. Woodiwiss A.J., Badenhorst D., Sliwa K. u др. Beta1- and alpha2c-adrenoreceptor variants as predictors of clinical aspects of dilated cardiomyopathy in people of African ancestry. *Cardiovasc J Afr.* — 2008. — Vol. 19 (4). — P. 188–193.

13. Iaccarino G., Lanni F., Cipolletta E. u др. The Glu27 allele of the beta2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension. *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22 (11). — P. 2117–2122.

14. Elbein S.C., Hoffman M., Barrett K. u др. Role of the beta 3-adrenergic receptor locus in obesity and noninsulin-dependent diabetes among members of Caucasian families with a diabetic sibling pair. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81 (12). — P. 4422–4427.

15. Barbier J., Rannou-Bekono F., Marchais J., Tanguy S., Carr F. Alterations of beta3-adrenoceptors expression and their myocardial functional effects in physiological model of chronic exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol. Cell. Biochem.* — 2007. — Vol. 300 (1–2). — P. 69–75.

16. Teunissen B.E., Jongsma H.J., Bierhuizen M.F. Regulation of myocardial connexins during hypertrophic remodelling. *Eur Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (22). — P. 1979–1989.

17. Kirchhoff S., Kim J.S., Hagendorff A., Thnnissen E. et al. Abnormal cardiac conduction and morphogenesis in connexin40 and connexin43 double-deficient mice. *Circ Res.* — 2000. — Vol. 1;87(5). — P. 399–405.

18. Bierhuizen M.F., Boulaksil M., van Stuijvenberg L. et al. In calcineurin-induced cardiac hypertrophy expression of Nav1.5, Cx40 and Cx43 is reduced by different mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* — 2008. — Vol. 45 (3). — P. 373–184.

19. Bastide B., Neyses L., Ganten D. et al. Gap junction protein connexin40 is preferentially expressed in vascular endothelium and conductive bundles of rat myocardium and is increased under hypertensive conditions. *Circ Res.* — 1993. — Vol. 73 (6). — P. 1138–1149.

20. Song Y.N., Zhang H., Zhao J.Y., Guo X.L. Connexin 43, a new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmazie.* — 2009. — Vol. 64 (5). — P. 291–295.

21. Firouzi M., Bierhuizen M.F., Kok B. et al. The human Cx40 promoter polymorphism -44G-->A differentially affects transcriptional regulation by Sp1 and GATA4. *Biochim Biophys Acta.* — 2006. — Vol. 1759 (10). — P. 491–496.

22. Juang J.M., Chern Y.R., Tsai C.T. et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* — 2007. — Vol. 2;116(1). — P. 107–112.

23. Hauer R.N., Groenewegen W.A., Firouzi M. et al. Cx40 polymorphism in human atrial fibrillation. *Adv Cardiol.* — 2006. — Vol. 42. — P. 284–291.

24. Wang Y.H., Shi C.X., Dong F. et al. Inhibition of the rapid component of the delayed rectifier potassium current in ventricular myocytes by angiotensin II via the AT1 receptor. *Br J Pharmacol.* — 2008. — Vol. 154 (2). — P. 429–439.

25. Sauviat M.P., Pages N. Cardiotoxicity of lindane, a gamma isomer of hexachlorocyclohexane *J Soc Biol.* — 2002. — Vol. 196 (4). — P. 339–348.