

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА –344Т/С ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Олег Валентинович РАДЬКОВ, Михаил Николаевич КАЛИНКИН,
Владислав Владимирович ЗАВАРИН

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России
170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

Изучено влияние полиморфизма –344Т/С гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) на активность ренина, концентрацию альдостерона, вариабельность ритма сердца у 124 пациенток с преэклампсией и 72 беременных с нормальным течением гестации. Концентрация альдостерона выше у беременных с генотипами ТТ и ТС при сравнении с гомозиготами по аллелю С в обеих группах женщин. Уменьшение вагусных влияний на ритм сердца при смещении вагосимпатического баланса в сторону симпатических стимулов у беременных с нормальным течением гестации связано с генотипом СС. Снижение вегетативной реактивности в низкочастотном диапазоне спектра ритма сердца у пациенток с преэклампсией ассоциировано с генотипами ТС и СС.

Ключевые слова: преэклампсия, вариабельность сердечного ритма, полиморфизм генов, ренин, альдостерон.

Преэклампсия является уникальным идиопатическим заболеванием у беременных с крайне неблагоприятными перинатальными и акушерскими исходами и недостаточно изученным патогенезом. Имеются сведения, что в механизме развития преэклампсии значительную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), полиморфизм генов которой ассоциирован с гестационным повышением артериального давления (АД), имеющим мультифакторный характер наследования [1, 2]. Одним из генов-кандидатов преэклампсии может быть ген альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), катализирующей конечный этап биосинтеза альдостерона, так как молекулярные варианты *CYP11B2* связаны с артериальной гипертонией [3, 4]. Вероятно, повышение АД ассоциировано с различной концентрацией альдостерона в плазме крови, зависящей от комбинаций гаплотипов гена *CYP11B2* и кооперации с другими компонентами РААС, влияющими на уровень АД и метаболизм натрия [5]. Вместе с тем биологические эффекты РААС тесно связаны с вегетативной нервной системой (ВНС), которая находится под прямым (ангиотензин II) и опосредованным (альдостерон) влиянием РААС, а

свойства периферического симпатического отдела ВНС зависят от уровня натрия и распределения его в организме [7]. С другой стороны, ВНС влияет на секрецию ренина почками, а взаимодействие двух систем может быть причиной трехкратного увеличения активности нервных волокон симпатической ВНС у пациенток с преэклампсией при сравнении с таковой у женщин с физиологической беременностью [6, 7]. Данные о связи ВНС и РААС позволяют полагать, что полиморфизм генов последней может оказывать влияние на уровни ее циркулирующих факторов и функциональную активность ВНС у беременных с преэклампсией.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* на уровни ренина, альдостерона и показатели вариабельности ритма сердца при преэклампсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 196 беременных (срок беременности 28–38 недель), из которых 124 пациентки с преэклампсией (основная группа) и 72 женщины с физиологической гестацией (контрольная группа), средний возраст в группах $27,1 \pm 2,9$ и

Радьков О.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: unag@mail.ru

Калинкин М.Н. – д.м.н., проф., ректор, e-mail: m000293@tversu.ru

Заварин В.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, e-mail: vzvavpf@mail.ru

24,3 ± 3,4 года соответственно. Критерии преэклампсии: клиническое АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и суточная протеинурия >0,3 г/л, впервые выявленные после 20 недели гестации [8]. Среднесуточное систолическое АД по данным суточного мониторирования в основной группе составило 132,1 мм рт. ст. (здесь и далее указаны медианы значений), в контрольной – 104,2 мм рт. ст. ($p = 0,038$), среднесуточное диастолическое АД – 82,4 и 63,6 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,026$).

Геномную ДНК выделяли из крови сорбентным методом с использованием набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», Россия). Однонуклеотидный полиморфизм –344Т/С гена *CYP11B2* (rs1799998) типировали с помощью ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов («Applied Biosystems»). В качестве детектирующего амплификатора использовали систему регистрации ПЦР «ABI Prism 7500» («Applied Biosystems», США). Концентрацию альдостерона и активность ренина плазмы определяли методом иммуноферментного анализа («BCM Diagnostics», Австрия).

Функциональная активность ВНС исследована на основании анализа варибельности ритма сердца (ВРС) с помощью прибора «ВНС-Ритм» (ООО «Нейрософт», Россия). Анализировалась нормализованная мощность в диапазоне высоких (normalized high frequency, nHF), низких (normalized low frequency, nLF) частот спектра ритма сердца и соотношение LF/HF. Для исследования реакции ВРС на смену положения тела проведен кардиорефлекторный тест. Для этого беременная укладывалась на левый бок, и в этом положении у нее записывалась ритмограмма, затем аналогичная процедура проводилась после поворота женщины на спину. Оценку кардиорефлекторного теста представляет коэффициент $nHF_{S/L}$ (%). Он вычисляется по формуле: $nHF_{S/L} = 100\% \cdot (nHF_S - nHF_L) / nHF_L$, где nHF_L – нормализованная мощность в HF-диапазоне, зарегистрированная при расположении беременной на левом боку; nHF_S – нормализованная мощность в HF-диапазоне, зарегистрированная при расположении беременной на спине. Аналогично вычисляется коэффициент $nLF_{S/L}$.

Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены с помощью критерия χ^2 . Нормальность распре-

ления количественных признаков оценена критерием Шапиро–Вилка. Для сравнения независимых выборок применяли непараметрические критерии Манна–Уитни (с расчетом показателя Z) и критерий Краскела–Уоллиса (с расчетом показателя H), учитывая, что распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по полиморфному варианту –344Т/С гена *CYP11B2* в контрольной группе не соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 4,25$; $p = 0,039$) в отличие от беременных с преэклампсией ($\chi^2 = 0,49$; $p = 0,48$). Генотип ТТ по данному SNP отмечен у 19 (26,4 %) беременных с физиологической гестацией и у 25 (20,1 %) пациенток с преэклампсией, ТС – у 27 (37,5 %) и 57 (46,0 %) и генотип СС – у 26 (36,1 %) и 42 (33,9 %) соответственно ($\chi^2 = 1,61$; $p = 0,45$). Аллель Т в контрольной группе выявлен с частотой 0,451, в основной группе его частота составила 0,431 ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,7$). Таким образом, значимых различий по частоте генотипов и аллелей полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* между группами не установлено.

Активность ренина плазмы в суммарной выборке у беременных с преэклампсией более низкая (1,6 нг/(мл × ч)), чем у беременных контрольной группы (3,6 нг/(мл × ч); $p = 0,034$). Несмотря на то что при преэклампсии активность ренина плазмы уменьшается, Kim E.H. и соавторы отмечают увеличение экспрессии его гена в плацентарной ткани при реципрокном торможении активности циркулирующей РААС [9]. По активности ренина беременные с разными генотипами полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) в обеих группах значимо не различались (табл. 1).

Концентрация альдостерона при преэклампсии ниже (377,2 пг/мл), чем у нормотензивных беременных (445,2 пг/мл), но не достигает уровня статистической значимости ($Z = 1,59$; $p = 0,11$). Однако у пациенток с преэклампсией, обладающих генотипом СС, величина данного показателя значимо ниже, чем у беременных при физиологической гестации ($Z = 2,22$; $p = 0,026$). Уровень альдостерона ассоциируется с генотипами полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* у беременных контрольной ($H = 6,56$, $p = 0,046$) и основной ($H = 7,89$; $p = 0,032$) групп: так, у женщин с генотипом СС полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) в обеих группах он значимо ниже, чем у беременных с генотипами

Таблица 1

Зависимость уровня факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы от генотипов полиморфизма –344Т/С гена *CYP11B2* у беременных с физиологической гестацией и преэклампсией

Показатель		Генотип группы контроля (n = 72)			Генотип основной группы (n = 124)		
		ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
Содержание ренина, нг/(мл × ч)	Me	3,4	3,2	3,7	2,1	1,88	2,0
	Q ₁ ; Q ₃	(2,5; 4,7)	(2,8; 4,8)	(2,6; 5,1)	(1,7; 2,4)*	(1,4; 2,1)*	(1,8; 2,3)*
Содержание альдостерона, пг/мл	Me	442,5	423,7	371,2	384,1	352,7	303,6
	Q ₁ ; Q ₃	(396,1; 488,2) [#]	(398,1; 445,3) [#]	(357,3; 388,7)	(340,8; 412,2) [#]	(322,8; 399,3) [#]	(318,3; 294,4)*
КАП/АРП	Me	120,2	124,5	98,3	188,8	170,3	161,6
	Q ₁ ; Q ₃	(98,3; 149,6)	(101,2; 142,3)	(81,3; 111,2)	(166,2; 203,1)*	(159,2; 191,7)*	(150,6; 172,7)*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – различия показателей между основной и контрольной группой значимы; # – различия показателей между подгруппами беременных с генотипами ТТ и ТС и подгруппой с генотипом СС значимы; Me – медиана; Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили.

ТТ ($Z = 1,99$; $p = 0,046$ и $Z = 2,11$; $p = 0,038$) и ТС ($Z = 2,25$; $p = 0,024$ и $Z = 2,24$; $p = 0,025$). С этой особенностью аллеля дикого типа в ряде исследований связывают и более высокие показатели АД в некоторых популяциях [3, 4].

Отношение концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы (КАП/АРП) у беременных с гипертензией значимо выше (172,2), чем у женщин контрольной группы (112,4; $p = 0,016$), что некоторые авторы связывают с увеличением чувствительности коры надпочечников к стимуляции ангиотензином II при преэклампсии [9]. Значимого влияния полиморфизма гена *CYP11B2* на величину КАП/АРП в обеих группах не установлено. Однако Nicod J. и соавторы при артериальной гипертензии у небеременных обнаружили ассоциацию КАП/АРП с генотипом СС [5], что, видимо, связано с отсутствием гестационных влияний на факторы РААС у этих пациенток.

Изучая связь РААС и ВНС при преэклампсии, мы исследовали ассоциацию полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) с параметрами ВРС. Выраженность вагусных модуляций в суммарной выборке пациенток с преэклампсией ниже ($nHF_L - 32,5$ нормализованных единиц (н. е.), $nHF_S - 28,2$ н. е.), чем в группе контроля (58,9 н. е., $p = 0,034$ и 49,7 н. е., $p = 0,018$ соответственно). Уровень мощности в LF-диапазоне у гипертензивных пациенток более высокий ($nLF_L - 67,4$ н. е.; $nLF_S - 77,4$ н. е.), чем у беременных с физиологической гестацией (46,8 н. е.; $p = 0,055$ и 57,2 н. е.; $p = 0,062$ соответственно). Показатель симпатовагусного баланса при преэклампсии также выше ($LF/HF_L - 2,0$, $LF/HF_S - 2,4$), чем в контрольной группе (0,77; $p = 0,04$ и 1,05; $p = 0,038$ соответственно). По-

добные данные позволяют некоторым авторам расценивать показатели LF и LF/HF как маркеры симпатических влияний на ритм сердца, а преэклампсию относить к состоянию симпатической гиперактивности [6, 10]. По данным кардиорефлекторного теста, мощность в HF-диапазоне снижается, а в LF-диапазоне возрастает в обеих группах, но коэффициенты $nHF_{L/S}$ и $nLF_{L/S}$ у пациенток с преэклампсией ниже (-11,2 и 9,3 %), чем у женщин контрольной группы (-15,1 и 21,8 % соответственно). С аортокавальной компрессией Куо С.Д. и соавторы связывают изменение активности ВНС при кардиорефлекторном тесте [11], по результатам которого различия между группами для LF-диапазона значимы ($p = 0,042$), а для HF-диапазона уровень статистической значимости не достигнут ($p = 0,09$).

При процедуре попарного сравнения выяснено, что у нормотензивных беременных с генотипом СС полиморфного локуса rs1799998 (*CYP11B2*) значения nHF_L ниже, чем у носителей генотипа ТС ($Z = 2,12$; $p = 0,034$) и ТТ ($Z = 2,17$; $p = 0,03$). Напротив, показатель LF/HF_L выше у гомозигот СС группы контроля, чем у носителей генотипов ТС ($Z = 1,97$; $p = 0,048$) и ТТ ($Z = 2,29$; $p = 0,022$). Однако Stolarz K. и соавторы обнаружили обратную ассоциацию молекулярных вариантов гена *CYP11B2* со значениями LF/HF, но только у индивидуумов с высоким уровнем экскреции натрия [7], который менее характерен для беременных в III триместре. Коэффициент $nLF_{L/S}$ ниже у гипертензивных пациенток с генотипами ТС и СС, чем с генотипом ТТ ($Z = 2,24$; $p = 0,025$ и $Z = 2,36$; $p = 0,018$ соответственно). Возможно, это объясняется гиперсимпатикотонией и снижением чувстви-

Уровни показателей variability ритма сердца у индивидов с разными генотипами по полиморфному варианту –344Т/С гена CYP11B2

Показатель ритмограмм		Генотип группы контроля (n = 72)			Генотип основной группы (n = 124)		
		ТТ	ТС	СС	ТТ	ТС	СС
nHF _L , н. е.	Me	56,1	51,7	45,1	31,2	30,2	33,4
	Q ₁ ; Q ₃	(49,4; 62,3)	(48,5; 58,4)	(41,4; 48,1) [#]	(27,3; 36,1)*	(27,1; 34,5)*	(28,5; 39,8)*
nHF _S , н. е.	Me	47,8	45,1	40,9	26,2	26,3	29,3
	Q ₁ ; Q ₃	(43,3; 51,3)	(40,4; 49,8)	(36,6; 44,2)	(21,6; 31,1)*	(20,3; 29,3)*	(24,3; 33,7)*
nLF _L , н. е.	Me	45,1	44,5	44,1	66,3	62,2	69,8
	Q ₁ ; Q ₃	(36,8; 52,9)	(33,5; 52,6)	(39,2; 56,8)	(51,9; 75,8)	(51,0; 73,4)	(52,4; 79,6)
nLF _S , н. е.	Me	55,2	52,6	53,4	74,3	67,9	76,1
	Q ₁ ; Q ₃	(50,1; 60,2)	(44,0; 59,4)	(43,1; 57,7)	(56,5; 82,1)	(53,1; 77,4)	(56,9; 84,7)
LF/HF _L	Me	0,89	0,90	1,12	2,04	2,08	2,1
	Q ₁ ; Q ₃	(0,80; 0,99)	(0,84; 0,96)	(1,05; 1,18) [#]	(1,43; 2,91)*	(1,36; 3,02)*	(1,28; 2,89)*
LF/HF _S	Me	1,09	1,12	1,21	2,68	2,52	2,56
	Q ₁ ; Q ₃	(0,92; 1,21)	(1,03; 1,24)	(1,14; 1,32)	(2,23; 3,12)*	(2,14; 2,89)*	(1,98; 2,91)*
nHF _{L/S} , %	Me	-16,4	-15,6	-17,2	-12,8	-14,3	-11,7
	Q ₁ ; Q ₃	(-12,3; -19,2)	(-11,7; -19,5)	(-11,9; -21,1)	(-9,7; -16,8)	(-11,8; -17,3)	(-10,5; -15,4)
nLF _{L/S} , %	Me	21,7	18,7	20,9	11,8	9,2	9,0
	Q ₁ ; Q ₃	(17,3; 24,2)	(15,3; 21,3)	(17,5; 24,7)	(10,2; 14,8)*	(7,8; 10,0)* [‡]	(7,9; 9,7)* [‡]

Примечание. ‡ – различия показателей между подгруппами беременных с генотипами ТС и СС и подгруппой с генотипом ТТ значимы.

тельности барорефлекса при преэклампсии, так как имеются сведения, что барорецепторная активность связана с LF-диапазоном спектра и зависит от полиморфизма гена CYP11B2 [7, 12].

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с преэклампсией отмечается супрессия факторов РААС по сравнению с беременными с физиологическим течением гестации, но без статистически значимого влияния полиморфизма генотипов гена CYP11B2.

2. Полиморфизм –344Т/С гена CYP11B2 влияет на концентрацию альдостерона независимо от преэклампсии или нормального течения беременности, так как носительство генотипов ТТ и ТС связано с увеличением концентрации альдостерона при сравнении с таковой у носителей генотипа СС как у гипертензивных беременных, так и у женщин с нормальным уровнем АД.

3. Обнаружена ассоциация полиморфного локуса rs1799998 (CYP11B2) с показателями ВРС. Уровень nHF_L ниже, а соотношение LF/HF_L выше у беременных с нормальной гестацией и генотипом СС по сравнению с таковыми у носителей генотипов ТС и ТТ. Среди пациенток с преэклампсией вегетативная реактивность в LF-диапазоне у носителей генотипов ТС и СС

ниже, чем у обладателей гомозиготного генотипа по аллелю Т.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mutze S., Rudnik-Schoneborn S., Zerres K., Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome // J. Perinat. Med. 2008. 36. 38–58.
2. Escher G., Cristiano M., Causevic M. et al. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24. (6). 1870–1875.
3. Barbato A., Russo P., Siani A. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C–344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population // J. Hypertens. 2004. 22. (10). 1895–901.
4. Sookoian S., Gianotti T.F., González C.D. et al. Association of the C–344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis // J. Hypertens. 2007. 25. (1). 5–13.
5. Nicod J., Bruhin D., Auer L. et al. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. 88. (6). 2495–2500.
6. Fischer T., Schobel H.P., Frank H. et al. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a pre-

cursor of preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. 2004. 34. 443–448.

7. Stolarz K., Staessen J.A., Kawecka-Jaszcz K. et al. Genetic variation in *CYP11B2* and *AT1R* influences heart rate variability conditional on sodium excretion // Hypertension. 2004. 44. 156–162.

8. Преэклампсия / Ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 576 с.

Preeclampsia / Eds. G.T. Sukhikh, L.E. Murashko. M.: GEOTAR-Media, 2010. 576 p.

9. Kim E.H., Lim J.H., Kim Y.H. et al. The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy // Yonsei. Med. J. 2008. 49. (1). 138 – 143.

10. Yang Ch.C.H., Chao T.-C., Kuo T.B.J. et al. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR // Am. J. Physiol. (Heart. Circ. Physiol.). 2000. 278. 1269–1273.

11. Kuo C.D., Chen G.Y., Yang M.J. et al. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy // Br. J. Anaesth. 2000. 84. 323–329.

12. Courtar D.A., Spaanderman M.E., Aardenburg R. et al. Low plasma volume coincides with sympathetic hyperactivity and reduced baroreflex sensitivity in formerly preeclamptic patients // J. Soc. Gynecol. Investig. 2006. 13. 48–52.

IMPACT OF THE POLYMORPHISM –344T/C OF ALDOSTERON SYNTHASE GENE ON COMPONENTS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND HEART RATE VARIABILITY IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Oleg Valentinovich RADKOV, Mikhail Nikolaevich KALINKIN, Vladislav Vladimirovich ZAVARIN

*Tver State Medical Academy
170642, Tver, Sovetskaya str., 4*

The renin activity, aldosterone concentration and heart rate variability in 124 women with preeclampsia and 72 with normal course of pregnancy depending on polymorphism –344 T/C of aldosterone synthase gene (*CYP11B2*) were studied. The aldosterone concentration was significantly higher in TT and TC genotypes carriers compared to homozygous for the C allele in both groups of women. The reduction of vagal modulation of heart rate and sympathovagal balance shifting towards a higher sympathetic modulation in healthy pregnant women associated with genotype CC. Individuals with preeclampsia who are TT and TC genotypes carriers have the most attenuated autonomic reactivity in the low frequency band of cardiac rhythm spectrum.

Key words: preeclampsia, gene polymorphism, heart rate variability, renin, aldosterone.

Radkov O.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of obstetrics and gynecology, e-mail: unag@mail.ru

Kalinkin M.N. – doctor of medical sciences, professor, rector, e-mail: m000293@tversu.ru

Zavarin V.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of pathological physiology, e-mail: vvzavpf@mail.ru