

УДК 616.12-008

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ РЕЖИМА ТРУДА И ОТДЫХА

Зарубина Е.Г., Асеева Е.В.

НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: e-zarubina@yandex.ru

В статье представлен анализ распространенности полиморфизмов генов, связанных с состоянием сосудистого тонуса и влияющих на гемокоагуляционный гемостаз, у лиц первого периода зрелости в зависимости от наличия патологии сердечно-сосудистой системы и продолжительности работы в ночное время суток. С помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции определялись полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента, рецептора ангиотензиногена-2, эндотелина, синтазы окиси азота, протромбина, ингибитора активатора плазминогена, фибриногена бета, бета-3-интегрина. В результате выявлена взаимосвязь развития нарушений гемодинамики в рамках таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и нейроциркуляторная дистония разных типов, а также тяжести их протекания с генетической предрасположенностью к данным видам патологий. Установлена также роль продолжительности нарушения режима труда и отдыха в прогрессировании патологии сердечно-сосудистой системы у лиц первого периода зрелости на фоне генетических отклонений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, полиморфизм генов, генетическая предрасположенность, нарушения режима труда и отдыха, ангиотензин-превращающий фермент, рецептор ангиотензиногена-2, эндотелин, синтаза окиси азота, протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин

ROLLE OF GENETIC PREDISPOSITION FOR HEART VASCULAR DISEASE IN YOUNG ADULTS BREACH OF WORK AND REST

Zarubina E.G., Aseeva E.V.

Samara Medical Institute «REAVIZ», Samara, e-mail: e-zarubina@yandex.ru

The paper presents an analysis of the prevalence of polymorphisms of genes associated with the condition of the vascular tone and hemocoagulation affecting hemostasis in individuals of the first period of maturity, depending on the presence of disease of the cardiovascular system and working at night. Using polymerase chain reaction polymorphisms determined angiotensin converting enzyme genes, angiotensinogen-2 receptor, endothelin, nitric oxide synthase, prothrombin, plasminogen activator inhibitor, fibrinogen beta, beta-3 integrin in the results of the relationship of hemodynamic under conditions such as hypertension and cardiopsychoneurosis different types, as well as the severity of their course with a genetic predisposition to these types of pathologies. Established the role of the duration of the disturbance regime of work and rest in the progression of diseases of the cardiovascular system in individuals of the first period of maturity on the background of genetic abnormalities.

Keywords: cardiovascular disease, hypertension, cardiopsychoneurosis, gene polymorphism, genetic predisposition, violations of work and leisure, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen receptor-2, endothelin, nitric oxide synthase, prothrombin, plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, beta, beta-3 integrin

Среди многочисленных факторов, влияющих на этиологию заболеваний сердечно-сосудистой системы, особую роль играют генетические [3]. Раннее развитие сердечно-сосудистой патологии в этих случаях может быть связано не только с поломкой механизмов физиологической регуляции, но и с полиморфизмом ряда генов, ответственных за формирование фенотипа с повышенной чувствительностью к патогенным изменениям внешней и внутренней среды. Научно доказано, что мутация различных генов, отвечающих за те или иные системы и функции человеческого организма и передающихся по наследственным признакам, могут обуславливать создание предпосылок для возникновения серьезных заболеваний [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8]. В этой связи изучение роли генетической предрасположенности в возникновении и развитии сердечно-сосудистой патологии у молодых людей с нарушениями ритмов труда и отдыха

является важным элементом в дальнейшем совершенствовании методов современной диагностики и лечения этих заболеваний.

Цель исследования – изучить распространенность полиморфизмов генов, ответственных за повышение сосудистого тонуса, влияющих на активность или количество факторов свертывания крови, на количество фибриногена в плазме крови, повышенное тромбообразование, у лиц первого периода зрелости, работающих в ночное время суток. Выявить взаимосвязь развития нарушения гемодинамики в рамках таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и различные типы нейроциркуляторной дистонии, у лиц выбранной возрастной категории с нарушением режима труда и отдыха на фоне наличия у них генных девиаций.

Материалы и методы исследования

Для оценки генетической предрасположенности к развитию патологии сердечно-сосудистой системы

проводилось исследование на наличие полиморфизмов двух групп генов, отвечающих за состояние сосудистого тонуса (ангиотензин-превращающий фермент, рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелин 1, синтаза окиси азота 3) и коагуляционный потенциал (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин).

Обследованию подвергались молодые люди, страдающие ГБ, гипертоническим, кардиальным и гипотоническим типами НЦД, с разным стажем работы в ночное время, а также лица, работающие исключительно днем (средний возраст женщин – $28,1 \pm 1,4$ лет, мужчин – $28,7 \pm 2,3$ лет). В первую группу исследования вошли 12 человек со стажем работы в ночное время суток менее 5 лет (средняя продолжительность $3,7 \pm 0,2$ года). Во вторую группу исследования было включено 136 человек той же возрастной категории, но с более продолжительным сроком работы в ночную смену (средняя продолжительность $8,4 \pm 0,8$ года). В группу контроля вошло 119 человек, по возрастному и половому составу статистически сопоставимые с исследуемыми группами, имеющие ежедневный полноценный ночной сон 7 и более часов.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ СО «Самарская МСЧ № 2», г. Самара. Изучению подвергались образцы капиллярной крови пациентов. Определение аллельных вариантов генов проводилось с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции, с последующей детекцией методом электрофореза в агарозном геле. Использовались тест-системы для диагностики SNP производства НПФ «Литех». Геномная ДНК выделялась с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ». В результате давалось заключение: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку у молодых людей наиболее часто нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы встречается в рамках таких заболеваний, как нейроциркуляторная дистония и ГБ, изучение роли генных девиаций в возникновении и характере течения патологии у молодых людей в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды проводилось по двух направлениям: влияние на сосудистый тонус и прокоагулянтный потенциал.

При анализе генных девиаций среди лиц первого периода зрелости в зависимости от наличия патологии сердечно-сосудистой системы и продолжительности труда в ночное время суток были получены следующие данные.

Изучение полиморфизмов генов, проведенное у лиц, страдающих НЦД по гипертоническому типу и ГБ, показало, что у 22 пациентов (95,7%) I группы с данной патологией обнаружены мутации генов ангиотензин-превращающего фермента, рецептора 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелина 1, синтазы окиси азота 3, а также сочетание аномальных синтазы окиси азота и ангиотензин-превращающего фермента. Этот факт может объяснить раннее развитие ГБ у лиц молодого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность генных девиаций среди лиц с АГ

Ген-маркер	I группа, n = 23	II группа, n = 37	Группа контроля, n = 9
Ангиотензин-превращающий фермент	3 (13,0%)	–	1 (11,1%)
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 AGTR1 A1166C	5 (21,7%)	2 (5,4%)	2 (22,2%)
Эндотелин 1 EDN1 Lys198Asn	2 (8,7%)	2 (5,4%)	2 (22,2%)
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T	10(43,4%)	14 (37,8%)	3 (33,3%)
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T и ангиотензин-превращающий фермент	2 (8,7%)	12 (32,4%)	–
Итого:	22/95,7%	30/81,1%	8/88,9%

При этом у 8,7% исследованных из I группы были выявлены мутации сразу по 2-м генам (синтаза окиси азота 3 и АПФ). Именно эти лица страдали ГБ 2 степени. Наличие у них сочетанных полиморфизмов объясняло тяжесть нарушения сосудистого тонуса при относительно непродолжительном воздействии неблагоприятного фактора внешней среды – работы в ночное время. Наличие аналогичных мутаций во II группе было подтверждено у 27% (10 пациентов) с ГБ 1 и 2 степени и у 5,4% (2 пациента) с ГБ 3 степени. При этом у двух пациентов с ГБ 3 степени были в анамнезе ТИА.

У 5 из 6 исследованных человек (83,3%) в I группе и у 12 из 14 (85,7%) во II группе, страдающих НЦД по гипертоническому типу, были выявлены мутации гена, кодирующего синтазу окиси азота (NOS3 C786T). Данный ген участвует в синтезе из L-аргинина молекул NO, который, в свою очередь, является важнейшим вазодилататором и расслабляет гладкомышечные клетки сосудистой стенки, предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию. Таким образом, функционально-значимые полиморфизмы гена синтазы окиси азота являются маркерами риска развития ГБ.

В значительно меньшей степени в обеих группах исследования было отмечено наличие полиморфизма гена-маркера эндотелина 1 (EDN1 Lys198Asn) – 8,7 и 5,4% соответственно. Мутация данного гена приводит к повышению артериального давления, особенно у лиц с избыточным весом.

В целом распространенность полиморфизмов генов, ответственных за сосудистый тонус, во II группе снизилась на 14,6% и составила 81,1%. Таким образом, можно предположить, что работа в ночное время стала фактором, способствующим реализации генетической программы. Меньшее количество генных аномалий среди пациентов II группы, по-видимому, связано с тем, что лица с выраженными генетическими отклонениями не могут столь продолжительный период времени работать с нарушением режима труда и отдыха в силу более тяжелого течения соматической патологии и переходят на обычный режим работы. Развитие АГ у них связано

больше с изменениями в регуляции сосудистого тонуса на фоне нарушения нейрогуморальной функции.

В группе контроля распространенность генных девиаций среди пациентов с АГ и НЦД по гипертоническому типу составила 88,9%. Это объясняет появление патологии у лиц молодого возраста в условиях отсутствия отрицательных воздействий на их организм в виде работы в ночном режиме.

У лиц с НЦД по гипотоническому типу в I и II группах и группе контроля генетических отклонений выявлено не было.

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистой патологии были обследованы все пациенты, страдающие кардиальным типом НЦД, включенные в I и II группу (соответственно 8 и 9 человек). В группу контроля слепым методом было отобрано 20 человек, имеющих данную патологию. Полученные в ходе обследования результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распространенность генных девиаций среди лиц с НЦД по кардиальному типу

Ген-маркер	I группа, n = 8	II группа, n = 9	Группа контроля, n = 20
Фактор II (протромбин) F2 20210 G/A	–	–	–
Ингибитор активатора плазминогена PAI1 6755G/4G	–	–	2 (10%)
Фибриноген бета FGB 455G/A	2 (25,0%)	2 (22,2%)	3 (15%)
Бета-3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3 Leu33Pro	4 (50%)	4 (44,4%)	9 (45%)
Итого:	6 (75%)	6 (66,7%)	14 (70,0%)

Все выявленные при данной патологии мутации были связаны с группой генов, ответственных за состояние гемостатического гомеостаза (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин), и их распространенность у лиц разных подгрупп была статистически сопоставима и не отличалась в значительных пределах.

Для установления распространенности вышеперечисленных генетических девиаций в целом по группам было обследовано дополнительно по 90 лиц, выбранных слепым методом из числа не имеющих вышеперечисленной патологии. Было установлено, что среди здоровых молодых людей как в контрольной группе, так и в основных группах, также встречались мутации изучаемых генов. Однако обращает на себя внимание тот факт, что распространенность генетических полиморфизмов была выше у лиц группы контроля (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что реализация генетической программы ускоряется под воздействием неблагоприятных факторов среды.

Общий анализ наличия полиморфизмов двух интересующих нас категорий генов среди лиц первого периода зрелости показал, что в целом распространенность генетических девиаций практически не отличается в контрольной и основных группах (табл. 4), несмотря на разную распространенность сердечно-сосудистой патологии в контрольной и основной группах.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что изменение сосудистого тонуса и склонность к повышенному тромбообразованию у молодых людей обусловлены не только наличием генетических дефектов, но и воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, одним из которых является работа в ночное время, способных ускорять развитие патологии.

Таблица 3

Распространенность генных девиаций среди лиц
с отсутствием сердечно-сосудистой патологии

Ген-маркер	Здоровые обследованные		
	I группа, n = 90	II группа, n = 90	Группа контроля, n = 90
Ангиотензин-превращающий фермент	–	–	1(1,11 %)
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 AGTR1 A1166C	2 (2,22 %)	–	2 (2,22 %)
Эндотелин 1 EDN1 Lys198Asn	–	–	–
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T	4 (4,44 %)	–	6 (6,66 %)
Итого:	6 (6,7 %)	0,0	9 (10,0 %)
Фактор II (протромбин)F2 20210 G/A	–	–	–
Ингибитор активатора плазминогена PAI1 6755G/4G	–	–	1 (1,11 %)
Фибриноген бета FGB 455G/A	2 (2,22 %)	–	3 (3,33 %)
Бета-3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3 Leu33Pro	3 (3,33 %)	1 (1,11 %)	5 (5,55 %)
Итого:	5 (5,6 %)	1 (1,1 %)	9 (10,0 %)

Таблица 4

Распространенность мутаций генов, влияющих на развитие сердечно-сосудистой
патологии у исследуемых лиц

Показатель	I группа, n = 121	II группа, n = 136	Группа контроля, n = 119
Общее количество выявленных мутаций	39	37	40
Полиморфизм генов в подгруппах, %	32,2	27,2	33,6

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. У лиц первого периода зрелости, склонных к артериальной гипертензии (ГБ, гипертонический тип НЦД), выявляются полиморфизмы генов, приводящие к повышению сосудистого тонуса (ангиотензин-превращающий фермент, рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелин 1, синтаза окиси азота 3).

2. У молодых людей, страдающих кардиальным типом НЦД, определяются аномалии генов, ответственные за повышение прокоагулянтного потенциала (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин).

3. Наличие генных девиаций неизбежно приводит к более тяжелому течению соматической патологии, однако тот факт, что развитие подобной патологии наблюдается

и у лиц без генотипических отклонений, свидетельствует о возможной полиэтиологичности в природе болезней.

4. Работа в ночное время является неблагоприятным фактором внешней среды, который ускоряет развитие патологии сердечно-сосудистой системы у лиц первого периода зрелости, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Список литературы

1. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита / Е.С. Камышева и др. // Тер. Архив. – 2005. – № 6. – С. 16–20.

2. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 86–90.

3. Торшин И.Ю. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования

и патофизиология сосудистых заболеваний / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Трудный пациент. – 2008. – № 2–3. – С. 15–19.

4. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции / Д.А. Чистяков и др. // Молекулярная биология. – 1998. – № 3(32). – С. 5.

5. Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции / М.М. Шадрина и др. // Генетика. – 2001. – № 37 (4). – С. 540–544.

6. Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples / J. Barley et al. // J Hum Hypertens. – 1996. – Vol. 10 (1). – P. 31–35.

7. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.

8. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield et al. N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.

References

1. Kamysheva E.S. [i dr.], Znachenie polimorfnykh markerov genov vazoaktivnykh gormonov v otsenke klinicheskikh osobennostej khronicheskogo glomerulonefrita. Ter. Arkhiv, 2005, no. 6, pp. 16–20.

2. Kotovskaya YU.V. [i dr.], Polimorfizm genov renin-angiotenzinovoy sistemy i gena ehndotelialnoj NO-sintazy I makrososudistye oslozhneniya pri sakharnom diabete tipa 2. Arterialnaya gipertenziya, 2002, Vol. 4, no. 3, pp. 86–90.

3. Torshin I.YU., Gromova O.A., Sosudistye zabolevaniya serdtsa, mozga I molekul yamyegeny. Assotsiativnyeissledova

niyaipatofiziologiyasosudistyxzabolevanij. Trudnyj patsient, 2008, no. 2-3, pp. 15–19.

4. Chistyakov D.A. [i dr.], Polimorfizm gena angiotenzinprevrashhayushhego fermenta pri arterialnoj gipertonii i serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh v moskovskoj populyatsii. Molekulyarnaya biologiya, 1998, no. 3(32), p. 5.

5. Shadrina M.M. [i dr.], Analiz polimorfizma gena angiotenzinprevrashhayushhego fermenta u bolnykh ishemicheskoy boleznuyu serdtsa v moskovskoj populyatsii. Genetika, 2001, no. 37 (4), pp. 540–544.

6. Barley J. et al., Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. J Hum Hypertens, 1996. Vol. 10 (1), pp. 31–35.

7. Bonnardeaux A., Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension, 1994. Vol. 24, pp. 63–69.

8. Caulfield M. [et al.], Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N Engl J Med., 1994. Vol. 330, pp. 1629–1633.

Рецензенты:

Поляруш Н.Ф., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии последипломного образования, НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Самара;

Лебедева Е.А., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 09.10.2013.