

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПЕЦИАЛИСТОВ ВОЕННО- МОРСКОГО ФЛОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ β_1 - И β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Ефимов С.В., Черкашин Д.В., Андрианов В.П., Кутелев Г.Г.,
Воронин С.В., Кицышин В.П.

Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ефимов Семен Валерьевич
ФГБОУ «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044
E-mail: sve03helper@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 17.11.2016
и принята к печати.

Резюме

Цель исследования — определить наследственно обусловленные структурные и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у различных групп специалистов военно-морского флота (ВМФ) и дифференцировать их от влияния некоторых профессиональных факторов.

Материалы и методы. Обследовано 76 военнослужащих, в основную группу входило 33 водолаза, в контрольную — 43 специалиста ВМФ, не подвергавшихся воздействию гипербарии. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовались общеклинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография, объемная сфигмография, суточное мониторирование ЭКГ. В результате было выделено 176 количественных показателей, изменения которых оценивались в зависимости от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Результаты. Частота встречаемости полиморфизмов генов не отличалась в основной и контрольной группах. Показатели, характеризующие электрофизиологическую работу сердца, центральную и периферическую гемодинамику, достоверно не различались у носителей различных генотипов по полиморфизмам генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов. По данным группового дисперсионного анализа выявлены значимые ассоциации комбинаций полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов с однонаправленными изменениями группы показателей, характеризующих сердечно-сосудистую систему.

Заключение. Более значимыми при выявлении связей с изменениями сердечно-сосудистой системы явились комбинации полиморфизмов генов. Для носителей гена β_1 -адренорецептора наиболее благоприятным является комбинация полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Gly, которая ассоциирована с положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, проявляющимся усилением ваготонической регуляции сердечного ритма, уменьшением жесткости артериальной стенки и предотвращением ремоделирования миокарда. Для носителей гена β_2 -адренорецептора благоприятных комбинаций полиморфизма не выявлено.

Ключевые слова: полиморфизм генов, сердечно-сосудистая система, ген β_1 - и β_2 -адренорецепторов, специалисты военно-морского флота.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 13–24.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NAVY DEPENDING ON β_1 - AND β_2 -ADRENOCEPTOR POLIMORPHISMS

Efimov S.V., Cherkashin D.V., Andrianov V.P., Kutelev G.G.,
Voronin S. V., Kitsishin V.P.

Federal state budgetary military educational institution of higher
education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov»
of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Semen V. Efimov
Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: sve03helper@rambler.ru

Received 17 November 2016; accepted.

Abstract

The aim of the study was to identify genetically caused structural and functional features of the cardiovascular system in different groups of Navy and differentiate them from the influence of certain professional factors.

Materials and methods. We examined 76 naval officer, study group consisted of 33 divers, the control group — 43 professional Navy, not exposed to hyperbaric. It was used count, biochemical blood tests, ECG, bicycle ergometry, echocardiography, volume sphygmography, ECG monitoring to assess the state of their cardiovascular system. As a result, it has been allocated 176 quantitative indicators, which assessed changes depending on β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms.

Results. The incidence of β_2 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms did not differ between the study and control groups. Indicators of electrophysiological functioning of the heart, central and peripheral hemodynamics were not significantly different in carriers of different genotypes of β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms. According to the group analysis of variance the significant association of haplotypes β_1 - and β_2 -adrenoceptor with unidirectional changes in the group of indicators characterizing the cardiovascular system was revealed.

Conclusion. Haplotypes β_1 - and β_2 -adrenoceptor were more significant in the identification due to changes in the cardiovascular system. For carriers of the gene β_1 - adrenoceptor the most favorable haplotype is Arg389Arg-Ser49Gly, which is associated with positive effects on the cardiovascular system, manifesting strengthening of parasympathetic regulation of the heart rate, reduction in stiffness of the arterial wall and prevention of myocardial remodeling. For carriers of the gene β_2 -adrenoceptor favorable haplotypes have been identified.

Key words: gene polymorphism, cardiovascular system, β_1 - and β_2 - adrenoceptor gene, naval officer.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 13–24.

Введение

Почти вековая история существования профессиональной медицины доказала ее необходимость и высокую эффективность [1]. Особенно это относится к военно-морской медицине, которая занимается, в том числе, воздействием экстремальных факторов военно-морского труда на организм человека. Водолазная медицина — одно из наиболее востребованных и хорошо развитых направлений

профессиональной медицины, именно в ней в последнее время достигнуты существенные успехи в исследовании и профилактике патологических изменений [2].

Профессиональная деятельность водолазного состава проходит в условиях воздействия целого комплекса экстремальных факторов. В течение времени пребывания в таких условиях приводит к возникновению доклинических изменений, ран-

них признаков патологии и быстрому развитию общесоматических заболеваний [2]. Ведущую роль в структуре неспецифической заболеваемости играют болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. Достижением последних лет следует считать доказательство патологических изменений в состоянии ССС водолазов вследствие воздействия повышенного давления газовой среды [2,3]. В то же время в различных исследованиях участились случаи выявления значимых различий в показателях между водолазами и группами сравнения, не выходящих за границы возрастной нормы [4]. Система кровообращения является ответственной за адаптацию человека к воздействию окружающей среды, поэтому обычная трактовка таких случаев — компенсаторные изменения в ответ на действие профессиональных факторов. Однако не все отклонения возможно объяснить компенсаторными реакциями. Например, выявлены значимые изменения в регуляции сердечного ритма водолазов в виде централизации регуляции при склонности к урежению ритма [4]. Эти изменения не могут рассцениваться как вариант компенсаторных реакций, так как они в клинической практике встречаются в случаях тяжелого поражения ССС с выраженной недостаточностью кровообращения [5]. В то же время водолазы — это молодые здоровые люди, и у них не выявлялись признаки недостаточности кровообращения.

Для определения причины подобных изменений нам представилось целесообразным изучить наследственно обусловленные особенности системы кровообращения, связанные с ее рецепторным аппаратом. β_1 - и β_2 -адренорецепторы играют центральную роль в сердечно-сосудистой регуляции. Оба типа β -адренорецепторов полиморфны: для гена β_1 -адренорецептора (ADRB1) существует 2 наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма (Ser49Gly, Arg389Gly), и для β_2 -адренорецептора (ADRB2) — (Arg16Gly, Gln27Glu) [6,7,8].

Полиморфизм генов этих рецепторов определяет различие в реакции организма на воздействие внешней среды [6]. Преимущественная встречаемость определенных генотипов может приводить к значимым различиям при нормальных значениях показателей. Однако это требует дополнительной доказательной базы.

Целью данной работы явилось определение наследственно обусловленных структурных и функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у различных групп специалистов военно-морского флота (ВМФ) и дифференцирование их от влияния некоторых профессиональных факторов.

Материалы и методы

В исследование было включено 76 военнослужащих по контракту, по результатам медицинского освидетельствования военно-врачебной комиссией (ВВК) признанных годными к военной службе, к службе по военно-учетной специальности. В основную группу вошли 33 водолаза ВМФ, в возрасте от 21 до 44 лет. Исследования проводились в межспусковом периоде, последний водолазный спуск выполнялся более чем за 1 месяц до обследования, в анамнезе у всех отсутствовала специфическая водолазная патология. Контрольная группа состояла из 43 специалистов ВМФ, в возрасте от 23 до 43 лет, не подвергавшихся воздействию гипербарии. Группы не отличались по возрастным и антропометрическим характеристикам.

Для комплексной оценки ССС использованы методы исследования обязательные, для медицинского освидетельствования ВВК (общеклинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, велоэргометрия (ВЭМ), методы оценки центральной и периферической гемодинамики (эхокардиография, объемная сфигмография), электрофизиологические методы исследования (суточное мониторирование ЭКГ), генетические методы исследования (определение полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли на эхокамере «Acuson Sequoia 512» (США). Применяя метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1500N «Fukuda Denshi» (Япония), определяли следующие параметры: CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), характеризующий жесткость артериальной стенки; R-AI (индекс аугментации), характеризующий растяжимость сосудистой стенки; PEP (время напряжения), ET (время изгнания), PEP/ET (коэффициент Вайсслера), отражающие сократительную функцию сердца, UT (времени подъема волны), %MAP — среднее артериальное давление в %, отражающее риск стеноза в результате атеросклероза, PWV (скорость пульсовой волны) [9]. Оценка нарушений ритма и проводимости; вариабельности сердечного ритма производилась по результатам суточного мониторирования ЭКГ при непрерывной регистрации суточной записи по 3-м отведениям на комплексе «ВАЛЕНТА» (ООО «Компания Нео», Россия). Анализ полиморфизмов генов проводился методом полимеразной цепной реакции с использованием комплектов реагентов производства ООО «НПФ Литех» (Россия). Суммарно оценивалось состояние здоровья специалистов ВМФ по 176 количественным показателям. Средние значения показателей не выходили за границы нормы.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Для анализа однородности групп и вида распределения показателей использовались первичный и разведочный анализы и методы многомерной статистики: кластерный и факторный анализ (анализ главных компонент). При сравнении групп по отдельным показателям использовались однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и непараметрические критерии. Значение $p=0,03$ выбрано в качестве порогового в соответствии с принципом Бонферрони, поскольку проводилось много параллельных сравнений. Для подтверждения различий между генотипами в отдельных группах показателей был использован вариант дисперсионного анализа (ДА) — «групповой» ДА [10].

Результаты и обсуждение

При сравнении основной группы (водолазы) и контрольной (специалисты ВМФ, не подвергавшиеся воздействию гипербарии) по результатам обязательных для медицинского освидетельствования ВВК исследований выявлены значимые различия в общеклиническом и биохимическом анализах крови, различий в показателях ЭКГ, ВЭМ нет. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита и билирубина снижены в основной группе в сравнении с контрольной (табл. 1).

По данным ЭхоКГ установлено значимое различие только в величине среднего давления в легочной артерии. В основной группе наблюдается

увеличение среднего давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Вышеуказанные изменения выявлялись и ранее и им давалась обоснованная интерпретация в виде компенсаторной адаптационной реакции на действия профессиональных факторов [3].

У обследуемых впервые произведена оценка сосудистого компонента системы кровообращения методом объемной сфигмографии. У основной группы по сравнению с контрольной установлено значимое повышение R-CAVI, L-CAVI, R-AI, снижение R-tb, САД на верхних конечностях (табл. 3). Данные изменения свидетельствуют о повышении жесткости артериальных сосудов, снижении растяжимости сосудистой стенки в основной группе по сравнению с контрольной. Выявленные различия требуют дальнейшего исследования.

Наиболее выраженные различия со стороны ССС у водолазов наблюдались по электрофизиологическим показателям. Анализ суточного мониторинга ЭКГ-нарушений ритма и проводимости в основной и контрольной группе не выявил, отмечена тенденция к урежению частоты сердечных сокращений в основной группе. При сравнении временных показателей вариабельности сердечного ритма имеется значимое снижение вариабельности сердечного ритма в группе водолазов по сравнению с специалистами ВМФ, не подвергавшимися действию гипербарии (табл. 4).

При сравнении спектральных показателей вариабельности сердечного ритма отмечено значимое снижение мощности ультранизкочастотного, высо-

Таблица 1. Показатели общеклинического и биохимического исследования крови основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,8 [44,41; 5,04]	5,04 [4,85; 5,35]	0,02
Гемоглобин, г/л	149 [145; 158]	157 [150; 163]	0,02
Гематокрит, %	42,9 [40,4; 45,5]	44,7 [43,1; 45,7]	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3 [8,5; 14,5]	14,2 [11,4; 17,1]	0,03

Таблица 2. Показатели эхокардиографии основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст	12 [11; 22,5]	11 [10; 12]	0,008

Таблица 3. Показатели объемной сфигмографии основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
R-CAVI	6,3 [6; 6,9]	6 [5,7; 6,3]	0,006
L-CAVI	6,2 [6; 6,9]	5,9 [5,6; 6,4]	0,01
R-tb, мс	99 [90; 105]	104 [98; 111]	0,02
R-AI	0,80 [0,72; 0,86]	0,74 [0,7; 0,83]	0,02
САД правое плечо, мм рт.ст	128 [122; 135]	133 [123; 144]	0,02
САД левое плечо, мм рт.ст.	125 [120; 133]	133 [126; 136]	0,02

R-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа,

L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева,

R-tb — временной показатель при измерении PWV, время между II тоном сердца и инцизурой на пульсовой волне правого плеча,

R-AI — индекс аугментации,

САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 4. Показатели временного анализа variability сердечного ритма основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
SDNN t, мс	168 [131; 191]	195 [169; 219]	0,03
SDANN t, мс	153 [119; 170]	184 [159; 227]	0,02
RMSSD t, мс	35,97 [31,81; 41,47]	53,78 [38,55; 55,7]	0,005
SDSD t, мс	26,93 [21,96; 31,18]	43,39 [29,29; 45,34]	0,001
pNN50 t, %	12,01 [7,20; 16,86]	17,74 [12,48; 25,7]	0,02
CV t	18,17 [16,56; 22,64]	25,415 [21,83; 27,65]	0,002
RMSSD d, мс	29,14 [21,26; 40,73]	35,28 [30,42; 47,94]	0,03
SDSD d, мс	20,38 [15,26; 28,6]	28,61 [22,13; 37,25]	0,004
SDNN n, мс	153 [141; 194]	227 [210; 242]	0,004
SDANN n, мс	124 [120; 157]	188 [168; 200]	0,004
RMSSD n, мс	45,66 [35,57; 49,13]	76,95 [56,12; 80,00]	<0,0001
SDSD n, мс	31,53 [24,26; 35,9]	55,7 [43,10; 62,89]	<0,0001
pNN50 n, %	19,52 [10,38; 25,74]	35,23 [21,11; 39,90]	0,003
CV n	17,4 [14,42; 20,1]	25,02 [23,05; 27,32]	0,0004
HRVi n	31,02 [27,14; 39,86]	46,48 [39,95; 54,66]	0,01

SDNN t/d/n — стандартное отклонение всех RR-интервалов за сутки/днем/ночью, SDANN t/n — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин за сутки/ночью, RMSSD t/d/n — квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных RR-интервалов за сутки/днем/ночью, SDSD t/d/n — стандартное отклонение разностей RR-интервалов за сутки/днем/ночью, pNN50 t/n — отношение RR50 к общему числу RR-интервалов за сутки/ночью, CV t/n — коэффициент вариации за сутки/ночью, HRVi n — триангулярный индекс ночью.

Таблица 5. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
ULF	3608 [2488; 4994]	5762 [4390; 8260]	0,01
HF	1208 [533; 1646]	3347 [1679; 3749]	0,0002
LF/HF	0,95 [0,61; 1,19]	0,59 [0,50; 0,74]	0,002
IC	9,10 [5,07; 12,61]	5,73 [4,28; 6,76]	0,004

ULF — мощность ультранизкочастотного компонента,

HF — мощность высокочастотного компонента,

LF/HF — симпато-вагальный индекс,

IC — индекс централизации ритма.

Таблица 6. Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфный локус A389G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	Arg389Arg	Arg389Gly	Gly389Gly
Основная группа (n=33)	57,6	36,4	6,1
Контрольная группа (n=43)	46,5	46,5	7
Всего (n=76)	51,3	42,1	6,6

Примечание: p=0,6

кочастотного компонентов, тенденции к снижению мощности низкочастотного, очень низкочастотного компонентов, значимое повышение симпато-вагального индекса, индекса централизации ритма в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 5). Подобная картина свидетельствует о нарастании симпатического тонуса в регуляции сердечного ритма.

При анализе электрофизиологических показателей в группе водолазов выявлено одновременное повышение централизации сердечного ритма со снижением вариабельности с одной стороны, и урежение ЧСС, с другой стороны. Данные изменения свидетельствуют о состоянии напряжения регуляторных механизмов ССС при длительном воздействии повышенного давления газовой среды [4].

Сравнения показателей между основной и контрольной группами производилось с целью определения влияния профессионального фактора (гипербарии) на систему кровообращения.

Представляет интерес оценка возможной роли генетического фактора в изменениях ССС у специалистов ВМФ. Первоначально были сравнены частоты встречаемости полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторов (ADRB1),

Arg16Gly и Glu27Gln гена β_2 -адренорецепторов (ADRB2) в основной и контрольной группах. Сравнение проводилось по критерию χ^2 -квadrat. По данным генотипирования было оценено распределение полиморфизмов в обеих группах.

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Arg389Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 6). По данным генотипирования в объединенной группе 51,3% обследуемых (n=39) имели генотип Arg389Arg, у 42,1% человек (n=32) был гетерозиготный генотип Arg389Gly, и у 6,6% (n=5) — Gly389Gly. Частота встречаемости генотипов гена ADRB1 по полиморфизму Arg389Gly соответствует распределению в европейской популяции [7].

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Ser49Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 7). По данным генотипирования в объединенной группе 69,7% обследуемых (n=53) имели генотип Ser49Ser, у 29,0% человек (n=22) был гетерозиготный генотип Ser49Gly, и у 1,3% (n=1) — Gly49Gly. Показано, что в контрольной группе полиморфизм Gly49Gly не встречался.

Таблица 7. Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфный локус S49G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	<i>Ser49Ser</i>	<i>Ser49Gly</i>	<i>Gly49Gly</i>
Основная группа (n=33)	69,7	27,3	3
Контрольная группа (n=43)	69,8	30,2	0
Всего (n=76)	69,7	29	1,3

Примечание: p=0,51

Таблица 8. Распределение генотипов β_2 -адренорецепторов (полиморфный локус A16G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	<i>Arg16Arg</i>	<i>Arg16Gly</i>	<i>Gly16Gly</i>
Основная группа (n=33)	15,2	57,6	27,3
Контрольная группа (n=43)	14	53,5	32,6
Всего (n=76)	14,5	55,3	30,3

Примечание: p=0,88

Таблица 9. Распределение генотипов β_2 -адренорецепторов (полиморфный локус G27G) в основной и контрольной группе, %

Группа	Генотип		
	<i>Glu27Glu</i>	<i>Glu27Gln</i>	<i>Gln27Gln</i>
Основная группа (n=33)	30,3	42,4	27,3
Контрольная группа (n=43)	20,9	41,9	37,2
Всего (n=76)	25,0	42,1	32,9

Примечание: p=0,54

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Arg16Gly гена ADRB2 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 8). По данным генотипирования в объединенной группе 14,5% обследуемых (n=11) имели генотип Arg16Arg, у 55,3% человек (n=42) был гетерозиготный генотип Arg16Gly, и у 30,3% (n=23) — Gly16Gly.

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Glu27Gln гена ADRB2 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 9). По данным генотипирования в объединенной группе 25% обследуемых (n=19) имели генотип Glu27Glu, у 42,1% человек (n=32) был гетерозиготный генотип Glu27Gln, и у 32,9% (n=25) — Gln27Gln.

Распределение генотипов по полиморфизмам генов ADRB1 и ADRB2 в основной и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов ADRB1 и ADRB2 в основной и контрольной группах не получено. Таким образом, можно считать, что профессиональный отбор не имеет ассоциаций с распределением генотипов и в дальнейшем анализ проводился по объединенной группе.

Для выявления возможного влияния некоторых генетических факторов на особенности ССС между группами обследуемых с различным генотипом был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров с помощью

Схема 1. Частота встречаемости различных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1

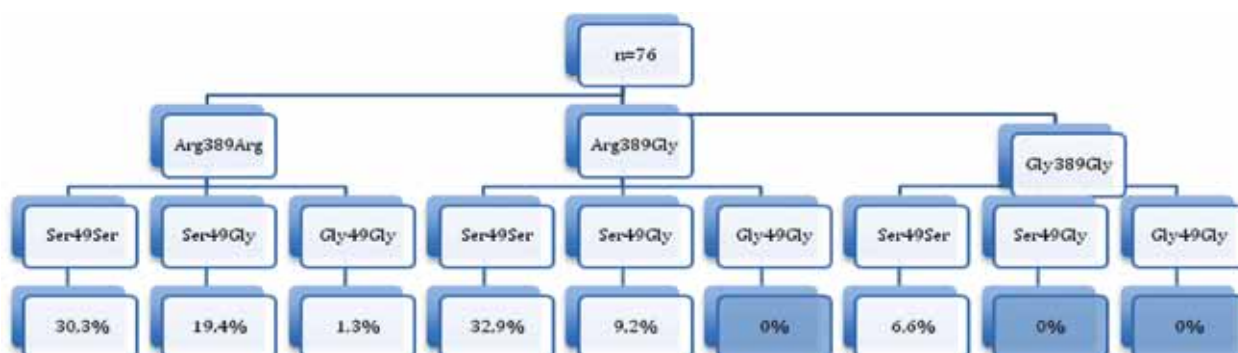


Схема 2. Частота встречаемости различных комбинаций полиморфизмов гена ADRB2



метода ANOVA и непараметрических критериев. Было выявлено, что показатели, характеризующие антропометрические данные, электрофизиологическую работу сердца, центральную и периферическую гемодинамику значимо не различались у носителей различных генотипов.

Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих CCC, был предпринят анализ ассоциаций на уровне комбинаций полиморфизмов [11]. Каждый полиморфизм по гену формирует три генотипа, так что у каждого гена теоретически должно быть 9 комбинаций в паре полиморфизмов. Однако, вследствие малой частоты некоторых генотипов, в проведенном исследовании оказалось меньшее число комбинаций. Основная и контрольная группы значимо не отличались по большинству показателей, поэтому для дальнейшего анализа они были объединены в одну группу. Частота встречаемости комбинаций по полиморфизмам гена ADRB1 представлена на схеме 1.

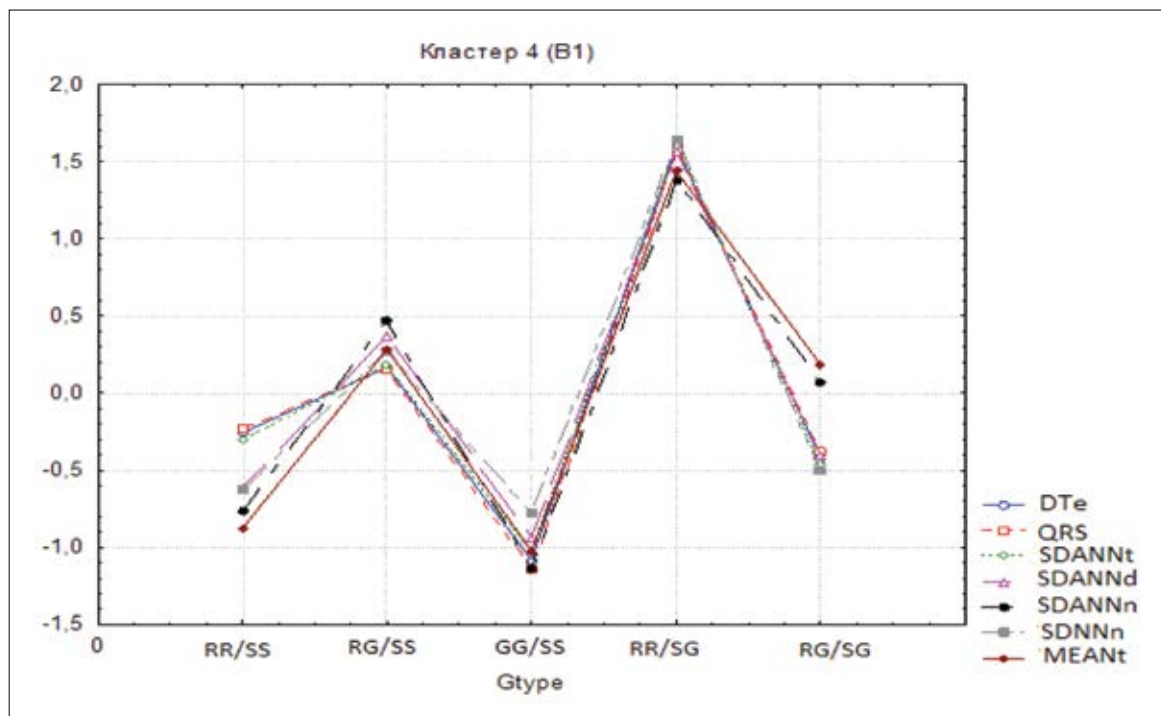
Комбинации полиморфизмов Arg389Gly-Gly49Gly, Gly389Gly-Ser49Gly, Gly389Gly-Gly49Gly в исследовании не встречались. Сочетание генотипа Arg389Arg-Gly49Gly встретившееся только у одного обследуемого, было добавлено в подгруппу Arg389Gly-Gly49Gly. Таким образом, для гена ADRB1 оказалось только 5 комбинаций.

Частота встречаемости комбинаций по полиморфизмам гена ADRB2 представлена на схеме 2. Комбинации полиморфизмов Arg16Arg-Glu27Glu, Arg16Arg-Glu27Gln в исследовании не встречались. Для гена ADRB2 оказалось только 7 комбинаций.

Следует заметить, что количество исследуемых не позволяет сделать выводов о причинах отсутствия определенных комбинаций полиморфизмов генов ADRB1 и ADRB2. Это может быть связано с тем, что данные комбинации редко встречаются в популяции, или с тем, что военнослужащие с данными неблагоприятными генотипами в течение службы признаются не годными к службе по воинской учетной специальности [11].

Для каждого гена было проанализировано 176 количественных показателей, характеризующих функцию организма. Для каждого показателя были вычислены средние арифметические значения в каждом из комбинаций полиморфизмов. Затем наборы из 5 (для гена ADRB1) и 7 (для гена ADRB2) средних значений были стандартизованы по методике группового дисперсионного анализа. После этого был проведен кластерный анализ в наборах стандартизованных показателей каждого гена. Таким образом, появилась возможность оценки ассоциации комбинации полиморфизмов генов с направленностью изменения показателей. Для гена ADRB1 оказалось образовано 16 класте-

Рисунок 1. Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного с повышением ряда показателей сердечно-сосудистой системы



Примечание: DTe — время замедления раннего диастолического трансмитрального потока, QRS-длительность комплекса QRS, SDANNt — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин за сутки, SDANNd — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин днем, SDANNn — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин ночью, SDNNn — стандартное отклонение всех RR-интервалов ночью, MEANt — среднее значение интервала RR.

ров, для гена ADRB2 возникло 14 кластеров. Каждый кластер был проанализирован с точек зрения геометрической однородности, а также содержательной интерпретируемости.

При анализе 16 кластеров для гена ADRB1 было исключено 4 кластера как не имеющих значимых отклонений, оставлено 12 кластеров, состоящих из показателей, характеризующих морфо-функциональное состояние CCC. Для гена ADRB1 имеют значимые ассоциации с показателями структурно-функционального состояния системы кровообращения 4 комбинации полиморфизмов: Arg389Arg-Ser49Ser, Gly389Gly-Ser49Gly, Arg389Arg-Ser49Gly, Arg389Gly-Ser49Gly.

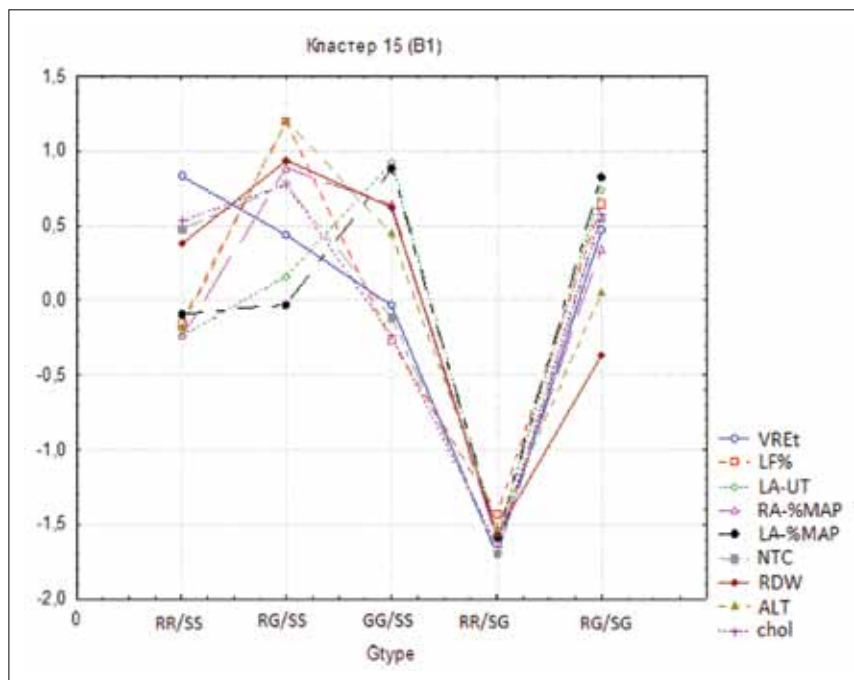
У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Ser выявлена тенденция к учащению среднесуточной частоты сердечных сокращений, таким образом данная комбинация полиморфизма ассоциирована с повышением уровня функционирования синусового узла за счет усиления симпатического влияния.

У носителей комбинации полиморфизмов Gly389Gly-Ser49Ser отмечалась тенденция к уре-

жению частоты сердечных сокращений, укорочению интервала QT, уменьшению диаметра корня аорты, толщины задней стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, индекса относительной толщины стенок, индекса массы миокарда, тенденция к увеличению SDNN за сутки, коэффициента вариации за сутки, триангулярного индекса за сутки, мощности очень низкочастотного, ультранизкочастотного компонентов спектра, лодыжечно-плечевого индекса, увеличение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, времени изгнания, фракции укорочения, фракции выброса, продольного размера правого предсердия, скорости аортального потока, скорости трансмитрального потока. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с изменением регуляции ритма по ваготоническому типу, с замедлением развития ремоделирования миокарда, нарастанием жесткости артериальных сосудов, увеличением венозного возврата.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Gly выявлена тенденция к уре-

Рисунок 2. Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного со снижением ряда показателей сердечно-сосудистой системы



Примечание: VREt — средняя ЧСС за сутки, LF% — мощность низкочастотного компонента в %, LA-UT — время подъема волны на левой голени, RA-%MAP — среднее артериальное давление в правой голени в %, LA-%MAP — среднее артериальное давление в левой голени в %, NTC — эпизоды тахикардии, RDW — ширина распределения эритроцитов по объему, ALT — аланинаминотрансфераза, chol — общий холестерин

низкочастотного компонента спектра, среднего артериального давления в процентах на голени, времени подъема волны на левой голени, тенденция к увеличению SDNN ночью, SDANN ночью, SDANN днем, длительности QRS; времени замедления раннего диастолического транзитного потока (рис.1 и рис. 2). Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с ваготоническим типом регуляции ритма, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Gly-Ser49Gly отмечена тенденция к урежению максимальной частоты сердечных сокращений днем, к снижению систолического АД и диастолического АД на конечностях, к уменьшению RMSSD ночью, SDDSD ночью, скорости пульсовой волны, продольного размера левого предсердия, тенденция к увеличению симпато-вагального индекса, передне-заднего размера левого предсердия. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с симпатикотоническим типом регуляции сердечного ритма, со снижением артериального давления (АД), с уменьшением жесткости артериальных сосудов, с ремоделированием миокарда, проявляющегося в преимущественном увеличении передне-заднего

размера и уменьшении продольного размеров левого предсердия.

Из всех изученных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1 наиболее благоприятным является Arg389Arg-Ser49Gly, ассоциированный с положительным влиянием на CCC, характеризующимся преимущественно ваготоническим типом регуляции ритма, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки.

Из 14 кластеров показателей для ADRB2 информативными оказались 7 кластеров, отражающих морфо-функциональное состояние CCC. Для гена ADRB2 значимые ассоциации с показателями структурно-функционального состояния системы кровообращения имели только 3 комбинации полиморфизмов: Gly16Gly-Gln27Gln, Gly16Gly-Glu27Gln; Arg16Gly-Glu27Glu.

У носителей комбинации Gly16Gly-Gln27Gln выявлена тенденция к уменьшению QRS, скорректированного QT, к снижению систолического АД и диастолического АД на конечностях, скорости пульсовой волны, периода напряжения, коэффициента Вайслера, фракции укорочения, фракции выброса, времени замедления раннего диастолического транзитного потока, глюкозы, уровня ЛПВП,

тенденция к увеличению индекса относительной толщины стенок, толщины передней стенки правого желудочка, скорости митрального потока E/A. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована со снижением АД, с уменьшением жесткости артериальной стенки, в то же время с предрасположенностью к ремоделированию миокарда.

У носителей комбинации Gly16Gly-Glu27Gln отмечена тенденция к повышению SDANN за сутки, SDANN днем, мощности высокочастотного, очень низкочастотного, ультранизкочастотного компонентов спектра, коэффициента вариации днем, время подъема волны на голени. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с ваготоническим типом регуляции сердечного ритма, с увеличением жесткости артериальной стенки.

У носителей комбинации Arg16Gly-Glu27Glu имеется тенденция к снижению циркадного индекса, триангулярного индекса за сутки, SDNN за сутки, SDANN за сутки, мощности ультранизкочастотного, очень низкочастотного компонентов спектра. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована уменьшением вариабельности сердечного ритма, т.е. характеризуется преобладанием симпатической регуляции.

Из всех изученных комбинаций полиморфизмов гена ADRB2 благоприятных, ассоциированных с однонаправленным положительным влиянием на CCC, нет.

Выводы:

1. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов у специалистов ВМФ не выявлено.

2. Сочетание снижения частоты сердечных сокращений, связанное с усилением парасимпатического тонуса, с уменьшением вариабельности ритма, характерного для адренергической реакции, не встречается ни в одной из комбинаций полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов, что следует расценивать как результат патологического действия профессиональных факторов.

3. Из всех изученных комбинаций полиморфизмов для генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов наиболее благоприятным является комбинация полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly гена β_1 -адренорецептора, который ассоциирован с положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, проявляющимся усилением вагусного влияния на сердечный ритм, уменьшением жесткости артериальной стенки и предотвращением развития ремоделирования миокарда.

4. Установлено, что встречающиеся комбинации полиморфизмов β_2 -адренорецепторов в мень-

шей степени влияют на морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, чем комбинации полиморфизмов β_1 -адренорецепторов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Annin VP. Pathology and hygiene of diving. L.: B.i., 1928. p.89. In Russian [Аннин В.П. Патология и гигиена водолазного дела. Л.: Б.и., 1928. с.89].
2. Gulyar SA, Ilyin VN. The modern concept of the human body to adapt to the hyperbaric and rehabilitation after decompression. Fiziologicheskij zhurnal=Physiological Journal. 1990; 36 (4): 105-114. In Russian [Гуляр С.А., Ильин В.Н. Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptации после декомпрессии. Физиологический журнал. 1990; 36(4): 105-114].
3. Miroshnikov EG. Cardiovascular system of divers. Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. 2005; 1: 83-90. In Russian [Мирошников Е.Г. Сердечно-сосудистая система водолазов. Вестник Дальневосточного отделения РАН. 2005; 1: 83-90].
4. Kutelev GG. Features of cardiac rhythm and conduction, the coronary blood flow in divers of the Navy on the results of functional studies. Dissertation for the degree of candidate of Medical Sciences. St. Petersburg: MMA, 2016. p.137. In Russian [Кутелев Г.Г. Особенности сердечного ритма и проводимости, коронарного кровотока у водолазов военно-морского флота по результатам функциональных исследований. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб.: ВМедА, 2016. с.137].
5. Baevsky RM, Ivanov GG Heart rate variability: the theoretical aspects and clinical applications. New techniques in electrocardiography. M.: Technosphere, 2007. p.496. In Russian [Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Новые методы в электрокардиографии. М.: Техносфера, 2007. с.496].
6. Leineweber K, Heusch G. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. British Journal of Pharmacology. 2009; 158: 61-69.
7. Covolo L, Gelatti U, Metra M, et al. Role of β_1 - and β_2 - adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. Eur. Heart J. 2004; 25: 1534-1541.
8. Ma ST, Zhao W, Liu B, et al. Association between β_1 adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(2): 5922-5929.
9. The method of the volume sphygmography on the unit VaSera VS-1500N. Guidelines. Ed. V.A.Milyagina. Smolensk: 2014. p.31. In Russian [Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N. Методические

рекомендации. Под ред. В.А.Милягина. Смоленск: 2014. с.31].

10. Solntsev VN, Turdialieva SA, Shatskaya EG, Cherkashin DV. Analysis of genetic risk factors for cardiovascular diseases. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. named after VA Almazov. 2010; 2: 218-219. In Russian [Солнцев В.Н., Турдиалиева С.А., Шацкая Е.Г., Черкашин Д.В. Анализ генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2010; 2: 218–219].

11. Wallerstedt SM, Eriksson AL, Ohlsson C, et al. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2 receptor in Swedish hypertensive population. Hum Genet. 2005; 19: 705-708.

Информация об авторах:

Ефимов Семен Валерьевич — капитан медицинской службы, адъюнкт при кафедре военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Андрианов Виктор Павлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Кутелев Геннадий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, капитан медицинской службы, преподаватель кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Воронин Сергей Валентинович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Кицышин Виктор Петрович — доктор медицинских наук, профессор 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Author information:

Semen V. Efimov — the captain of medical service, associate at the Department of naval therapy department, Military Medical Academy;

Dmitry V. Cherkashin — MD, associate professor, colonel of medical service, head of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Victor P. Andrianov — MD, professor of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Gennady G. Kutelev — candidate of medical sciences, captain of medical service, teacher of hospital therapy department, Military Medical Academy;

Sergey V. Voronin — candidate of medical sciences, colonel of medical service, associate Professor of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Viktor P. Kitsishin — MD, professor of the department of postgraduate education, Military Medical Academy.