

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА β_1 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ НА
ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ВОДОЛАЗОВ**

С.В. Ефимов, Д.В. Черкашин, С.Л. Гришаев, А.Е. Аланичев, В.П. Андрианов,
К.Н. Ткаченко

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, Загородный пр. д., 47.*

E-mail: sve03helper@rambler.ru. Контактный телефон: 8-999-029-12-69

Резюме: Данные клинических исследований о влиянии полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов на систему кровообращения при различной патологии противоречивы. На реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) при воздействии внешних факторов окружающей среды может влиять ряд генетических особенностей вегетативной нервной системы (ВНС). Целью исследования было определение ассоциации полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов (ADRB1) с функциональными и структурными особенностями сердечно-сосудистой системы у водолазов. Было обследовано 76 здоровых лиц мужского пола, в основную группу вошло 33 водолаза, в контрольную – 43 обследуемых не подвергавшихся воздействию гипербарии. Для комплексной оценки состояния СССР использовались клинический, биохимический анализы крови и разработанный инструментальный комплекс. Идентификация полиморфизмов Ser49Gly (rs1801252) и Arg389Gly (rs1801253) в гене ADRB1 проводилась с помощью проведения полимеразной цепной реакции. Установлено, что из всех изученных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1 наиболее благоприятным является Arg389Arg-Ser49Gly, ассоциированный с положительным влиянием на СССР, характеризующимся преимущественно парасимпатическим типом регуляции ритма, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки.

Ключевые слова: регуляция сердечного ритма, сердечно-сосудистая система, полиморфизм генов, β_1 -адренорецепторы, водолазы.

**INFLUENCE OF THE GENE β 1-ADRENORECEPTOR POLYMORPHISM ON
THE FUNCTIONARY MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE DIVERS'
CARDIOVASCULAR SYSTEM**

S.V. Efimov, D.V. Cherkashin, S.L. Grishaev, A.E. Alanichev, V.P. Andrianov,
K.N. Tkachenko

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Summary: The data of clinical studies on the influence of polymorphism the β 1-adrenoreceptor gene on the circulatory system in case of various pathologies is controversial. A number of genetic features of the autonomic nervous system (ANS) can influence the cardiovascular system (CVS) reactions when exposed to external environmental factors. The purpose of the study was to determine the association of the β 1-adrenoreceptor gene (ADRB1) gene polymorphism with the functional and structural features of the cardiovascular system of divers. 76 healthy males were examined, the main group included 33 divers, the control group included 43 people not exposed to the hyperbarium. Clinical, biochemical blood tests and the developed instrumental complex were used to comprehensively assess the status of CVS. The identification of the Ser49Gly (rs1801252) and Arg389Gly polymorphisms (rs1801253) in the ADRB1 gene was performed using the polymerase chain reaction. Among all the studied polymorphism combinations of the ADRB1 gene, Arg389Arg-Ser49Gly was found to be the most favorable, associated with a positive effect on CVS, characterized mainly by the parasympathetic type of rhythm regulation, myocardial remodeling, and arterial wall stiffness decrease.

Key words: regulation of heart rhythm, cardiovascular system, gene polymorphism, β 1-adrenoreceptor, divers.

Введение. Основной системой, которая реагирует на повышение давления газовой среды, является система кровообращения [1,2]. Регулярное воздействие факторов гипербарии способствует ремоделированию миокарда и сосудов, которое прогрессирует с возрастом и профессиональным водолажным стажем [2]. На реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) при воздействии внешних факторов окружающей среды может влиять ряд генетических особенностей вегетативной нервной системы (ВНС). Основной точкой приложения симпатического отдела ВНС в ССС является адренорецепторный аппарат, в частности β 1-адренорецепторы [3]. Гены, ответственные за β -адренорецепторы, полиморфны [4,5]. Данные клинических исследований о влиянии полиморфизма гена β 1-адренорецепторов на систему кровообращения при различной патологии противоречивы [6,7]. В то же время в доступной литературе не обнаружено сведений по изучению влияния

данных полиморфизмов на реакцию CCC при гипербарии.

Целью нашего исследования было определение ассоциации полиморфизма гена β_1 -адренорецепторов (ADRB1) с функциональными и структурными особенностями сердечно-сосудистой системы у водолазов.

Материалы и методы. Было обследовано 76 здоровых лиц мужского пола в возрасте от 23 до 43 лет, в основную группу вошло 33 водолаза, в контрольную – 43 обследуемых не подвергавшихся воздействию гипербарии. Для комплексной оценки состояния CCC использовались клинический и биохимический анализы крови, регистрировалась ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Велоэргометрия (ВЭМ) выполнялась на стресс-тест системе X-SCRIBE (MortaraInstrument, Inc., США), параметры ЭхоКГ определялись на устройстве VIVID7 (GeneralElectric, США), объемная сфигмография для оценки жесткости артериальной стенки выполнялась на аппарате VaSera-1500N (FukudaDenshi, Япония). Оценка нарушений ритма и проводимости, вариабельности сердечного ритма производилась по результатам суточного мониторингирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) при непрерывной 24-часовой регистрации записи по 3-м отведениям на комплексе «ВАЛЕНТА» (ООО «Компания Нео», Россия). При анализе особенностей сердечного ритма наряду со стандартными характеристиками СМ ЭКГ была применена предложенная нами процедура повторного циклического сглаживания ритмограммы с определением коэффициента хронобиологической упорядоченности [8]. Для этого обследуемым, в лежачем положении, регистрировалась ЭКГ в стандартных и грудных отведениях в течение 10 минут. В дальнейшем аналоговый сигнал электрокардиографа переводился в цифровой код 12-разрядным аналого-цифровым преобразователем. Сформированный первичный файл ЭКГ обрабатывался с помощью пакета программ Matlab 7.0, MicrosoftExel 2013 с определением показателей повторного циклического сглаживания:

1. $MEAN_{10min}$ - среднее значение интервала RR за 10 минут, мс;
2. X_R - конечное значение RR в прямом направлении, мс;
3. X_L - конечное значение RR в обратном направлении, мс;
4. C_R - коэффициент хронобиологической упорядоченности ритма в прямом направлении, относительные единицы;
5. C_L - коэффициент хронобиологической упорядоченности ритма в обратном направлении, относительные единицы;
6. RR_{max} - максимальное значение интервала RR за 10 минут, мс;
7. RR_{min} - минимальное значение интервала RR за 10 мин, мс;
8. ΔX - разность между X_R и X_L , относительные единицы;

9. ΔK - разность между $C_{RI}C_L$, относительные единицы.

Использование данного метода позволяет определить степень выраженности нарушений формирования ритма сердца по степени его упорядоченности [9]. Молекулярно-генетические исследования выполнялись на базе медицинского центра «МедЛаб», Санкт-Петербург. Идентификация полиморфизмов Ser49Gly (rs1801252) и Arg389Gly (rs1801253) в гене ADRB1 проводилась с помощью проведения полимеразной цепной реакции с последующей детекцией результатов амплификации с помощью электрофореза в агарозном геле. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью набора «ДНК-экспресс-кровь» (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Россия, кат. № 02100). Амплификацию осуществляли соответствующими наборами для определения полиморфизмов в геноме человека производства ООО НПФ «Литех», Россия (кат. № 01103-100 и 01143-100). Результат оценивали визуально по наличию светящихся полос на геле под ультрафиолетовым светом. Первичный и разведывательный статистические анализы проводились для описания характеристик групп и оценки вида распределения значений измеренных показателей. При описании характеристик групп по показателям, имеющим распределение, близкое к нормальному, использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm s$), в остальных случаях – медиана и интерквартильная широта ($Me [Q_1 \div Q_3]$). Проверка однородности групп по совокупности показателей проводилась с помощью кластерного анализа и анализа главных компонент.

При сравнении групп и подгрупп пациентов по одиночным показателям, имеющим распределение, близкое к нормальному, использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий множественных сравнений Шеффе. В случае показателей, имеющих распределение отличное от нормального или при малых численностях подгрупп, использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для сравнения двух групп) или Краскела-Уоллиса с множественными сравнениями средних рангов (для сравнения трех и более подгрупп). Сравнение групп по совокупности показателей осуществлялось с помощью линейного дискриминантного анализа с процедурой пошагового отбора наиболее информативных показателей. Статистические связи между количественными показателями устанавливались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. При исследовании статистических связей между дискретными показателями использовался критерий хи-квадрат. При анализе генетической информации была проведена проверка популяционной устойчивости по закону Харди-Вайнберга.

Полученные результаты. Был исследован полиморфизм гена β_1 -адренорецепторов(ADRB1) в кодонах 389 (Arg389Gly) и 49 (Ser49Gly) в основной и

контрольной группах. Первоначально были сравнены частоты встречаемости полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 в основной и контрольной группах. По данным генотипирования были составлено распределение полиморфизмов в обеих группах. При анализе распределения генотипов по полиморфизму Arg389Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфизм Arg389Gly) 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	7,0
Всего (n=76)	51,3	42,1	6,6

Примечание: $p=0,6$

По данным генотипирования в объединенной группе 51,3% обследуемых (n=39) имели гомозиготный генотип Arg389Arg, у 42,1% обследованных (n=32) был гетерозиготный генотип Arg389Gly, и у 6,6%(n=5) - Gly389Gly.

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Ser49Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфизм Ser49Gly) в основной и контрольной группе, %

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

Примечание: $p=0,51$

По данным генотипирования в объединенной группе 69,7% обследуемых (n=53) имели гомозиготный генотип Ser49Ser, у 29% обследованных (n=22) был гетерозиготный генотип Ser49Gly, и у 1,3% (n=1) - Gly49Gly. В контрольной группе гомозиготный полиморфизм Gly49Gly не встречался.

Распределение генотипов по полиморфизмам генов ADRB1 в основной и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Проверка производилась по объединенной выборке с помощью сравнения по критерию χ^2 - квадрат фактического распределения генотипов с распределением, вычисленным по частотам

аллелей. Пороговое значение на уровне 0,05 значения χ^2 -квadrat с 2 степенями свободы равно 6. В нашем случае получены значения: для Arg389Gly – 0,212, для Ser49Gly – 0,596. Во всех случаях $p > 0,1$. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизму генов ADRB1 в основной и контрольной группе 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 функциональных и морфологических характеристик CCC у обследуемых с различным генотипом был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров с помощью метода ANOVA и непараметрических критериев. Было выявлено, что показатели, характеризующие антропометрические данные, клинический и биохимический анализы крови, электрофизиологическую работу сердца, статистически значимо не различались у носителей различных генотипов.

При сравнении показателей центральной и периферической гемодинамики у обследуемых с различными генотипами выявлен ряд значимых отличий (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение (по Краскелу-Уоллесу) генотипов по показателям центральной и периферической гемодинамики.

Показатель	Arg389Gly	Ser49Gly
Диаметр ствола легочной артерии, см	0,27	0,27
КДР ПЖ, см	0,40	0,84
Скорость аортального потока, м/с	0,04*	0,47
Пульмональный поток АТ/ЕТ, с	0,02*	0,64
Время подъема волны RA-UT, мс	0,007*	0,79
L-ABI	0,26	0,23
ДАД правое плечо, мм рт.ст.	0,03*	0,51
САД правая голень, мм рт.ст.	0,02*	0,55
САД левая голень, мм рт.ст.	0,02*	0,74

Примечание: * – статистически значимые связи ($p < 0,05$).

При эхокардиографии у обследуемых с гомозиготным генотипом Gly389Gly гена ADRB1 выявлена более высокая скорость аортального потока, с гетерозиготным генотипом Arg389Gly гена ADRB1 - более низкая скорость пульмонального потока. При проведении объемной сфигмографии у обследуемых с гетерозиготным генотипом Arg389Gly гена ADRB1 выявляется более короткое время подъема волны RA-UT справа, с гомозиготным генотипом Gly389Gly гена ADRB1 - более высокий уровень ДАД на правом плече, САД правой и левой голени. Выявленные отдельные взаимосвязи полиморфизмов гена ADRB1 с показателями клинического и биохимического анализов крови, эхокардиографии и объемной сфигмографии статистически значимы, однако в связи с крайне малой выборкой требуют дополнительного доказательства. Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих ССС, нами предпринят анализ ассоциаций на уровне комбинаций полиморфизмов. Каждый полиморфизм по гену формирует три генотипа, так что у гена теоретически должно быть 9 комбинаций в паре полиморфизмов. Однако, вследствие малой частоты некоторых генотипов, в нашем исследовании оказалось меньшее число комбинаций. Основная и контрольная группы, практически не отличались по большинству показателей, поэтому для дальнейшего анализа они были объединены в одну группу. Частота встречаемости комбинаций по полиморфизмам гена ADRB1 представлена на рисунке 1.

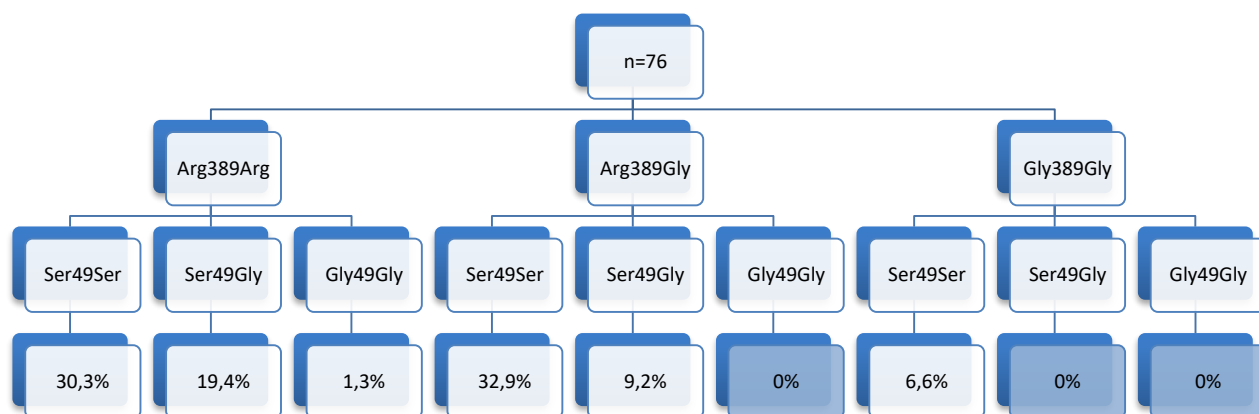


Рисунок 1 – Частота встречаемости различных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1

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.

Следует заметить, что количество исследуемых не позволяет сделать достоверных выводов о причинах отсутствия определенных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1. Это может быть связано с тем, что данные комбинации редко встречаются в популяции [7,10], или с тем, что водлазы с данными неблагоприятными генотипами признаются не годными к учетной специальности. Для гена ADRB1 было проанализировано 176 количественных показателей, характеризующих функцию организма. Для каждого показателя были вычислены средние арифметические значения в каждой из комбинаций полиморфизмов. Затем наборы из 5 (для гена ADRB1) средних значений были стандартизованы по методике группового дисперсионного анализа.

Для гена ADRB1 значимые ассоциации с показателями функционально-морфологического состояния системы кровообращения были выявлены 4 комбинации полиморфизмов: Arg389Arg-Ser49Ser, Gly389Gly-Ser49Gly, Arg389Arg-Ser49Gly, Arg389Gly-Ser49Gly.

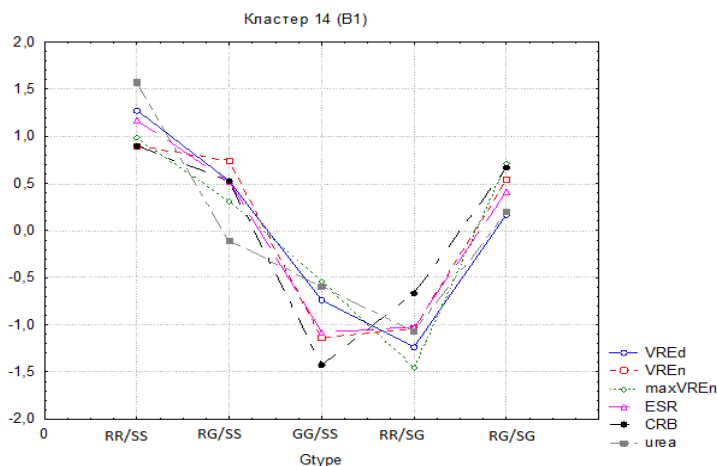


Рисунок 2 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Ser (RR/SS), связанного с повышением ряда показателей CCC.

Примечание: VREd - среднедневная ЧСС; VREn - средненочная ЧСС; maxVREn - максимальная ЧСС ночью; ESR – СОЭ; CRB - С-реактивный белок; urea - мочевина.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Ser установлена тенденция к учащению ЧСС днем, ЧСС ночью, максимальной ЧСС ночью, уменьшению уровня С-реактивного белка, СОЭ, мочевины (рисунок 2).

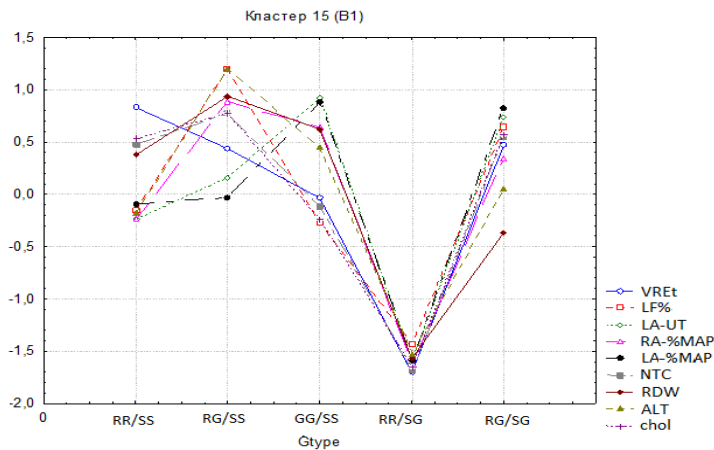


Рисунок 3 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного со снижением ряда показателей CCC.

Примечание: VREt - средняя ЧСС за сутки; NTC - эпизоды тахикардии; ALT - АЛТ, chol - общий холестерин.

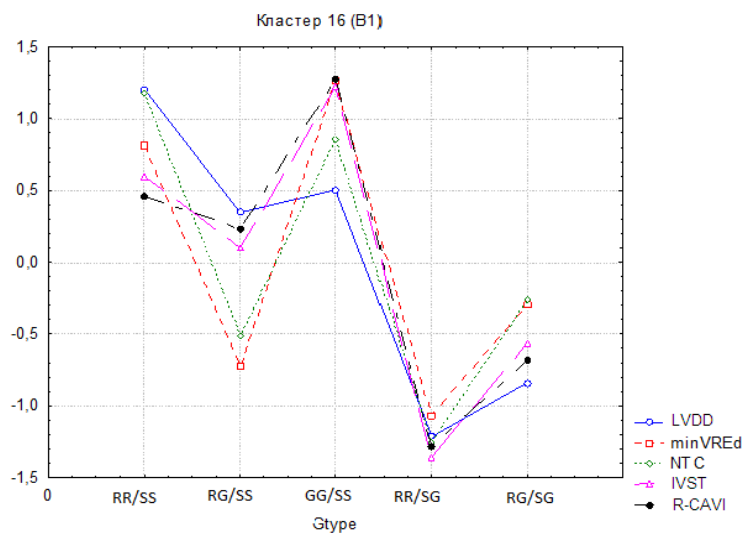


Рисунок 4 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного со снижением ряда показателей CCC.

Примечание: LVDD – КДР ЛЖ, minVREd - минимальная ЧСС днем, NTC - эпизоды тахикардии; IVST – МЖП.

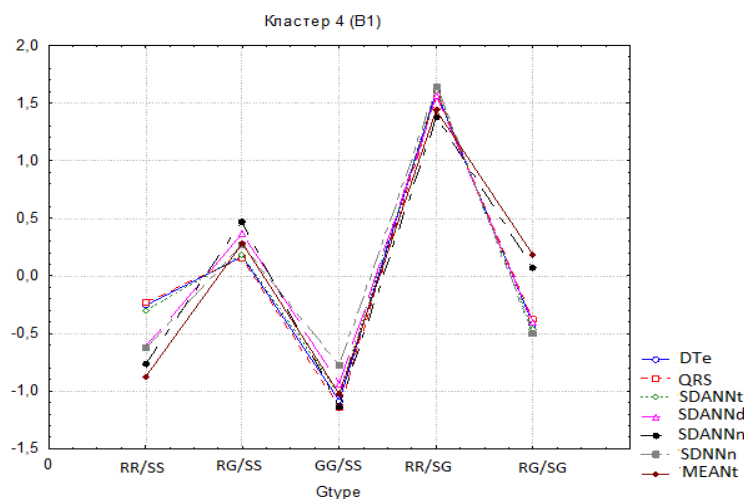


Рисунок 5 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного с повышением ряда показателей CCC.

Примечание: DTe - время замедления раннего диастолического трансмитрального потока; QRS - длительность комплекса QRS; MEANt - среднее значение интервала RR.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Gly установлена тенденция к урежению ЧСС за сутки, минимальной ЧСС днем, к уменьшению эпизодов тахикардии, КДР ЛЖ, МЖП, мощности низкочастотного компонента спектра, среднего АД в процентах на обеих голени, времени подъема волны на левой голени, R - CAVI, уровня АЛТ, холестерина, тенденция к увеличению SDNN ночью, SDANN ночью, SDANN днем, длительности QRS; времени замедления раннего диастолического трансмитрального потока (рисунки 3 - 5).

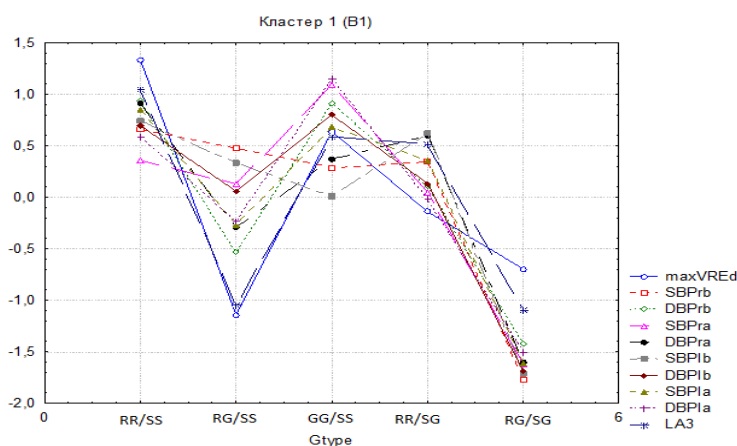


Рисунок 6 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Gly-Ser49Gly (RG/SG), связанного со снижением ряда показателей CCC

Примечание: maxVREd - максимальная ЧСС днем; SBPrb – САД правого плеча; DBPrb - ДАД правого плеча; SBPra – САД правой голени; DBPra - ДАД правой голени; SBPlb – САД левого плеча; DBPlb - ДАД левого плеча; SBPla – САД левой голени; DBPlb - ДАД левой голени; LA3 – продольный размер левого предсердия.

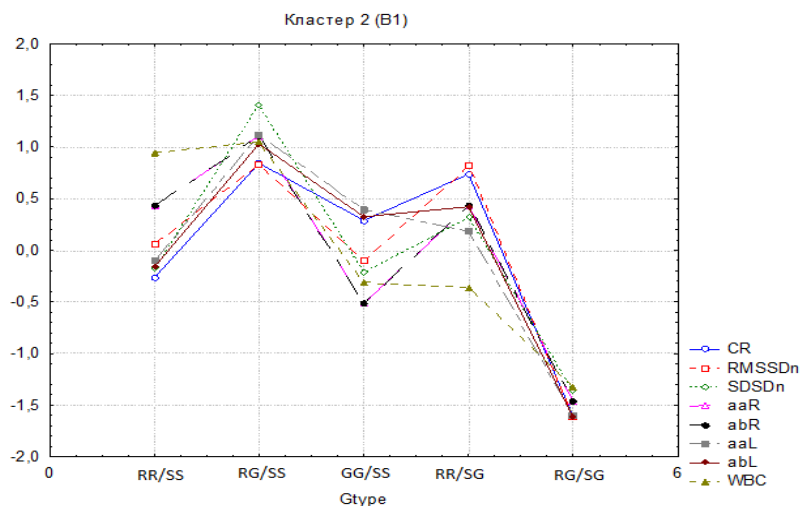


Рисунок 7 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Gly-Ser49Gly (RG/SG), связанного со снижением ряда показателей CCC.

Примечание: CR- коэффициент биохронологической упорядоченности ритма в прямом направлении; aaR - БВС справа; abR - нижняя граница биологического возраста сосудов слева; WBC - лейкоциты.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Gly-Ser49Gly установлена тенденция к урежению максимальной ЧСС днем, к снижению систолического АД и диастолического АД на нижних и верхних конечностях, к уменьшению RMSSD ночью, SDSD ночью, коэффициента биохронологической упорядоченности ритма, расчетного БВС, продольного размера левого предсердия, уровня лейкоцитов (рисунки 6 и 7).

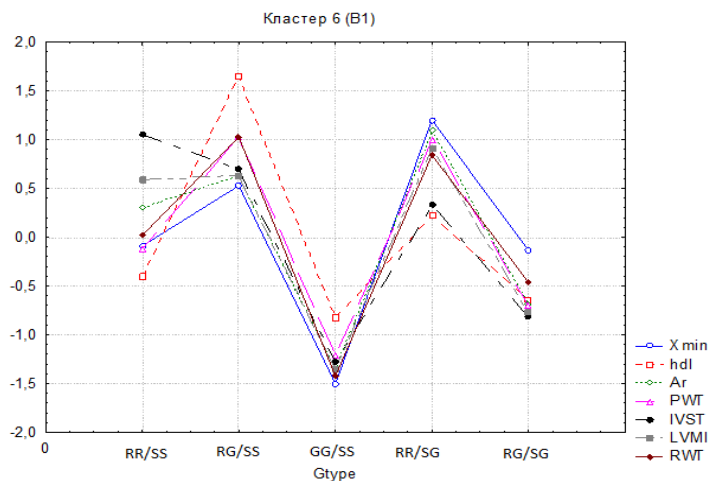


Рисунок 8 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Gly389Gly-Ser49Ser (GG/SS), связанного со снижением ряда показателей CCC.

Примечание: Xmin - минимальное значение RR интервала за 10 мин; hdl – ЛПВП; Ar - диаметр корня аорты; PWT - ЗСЛЖ; IVST – МЖП; LVMI – ИММ; RWT – ОТС.

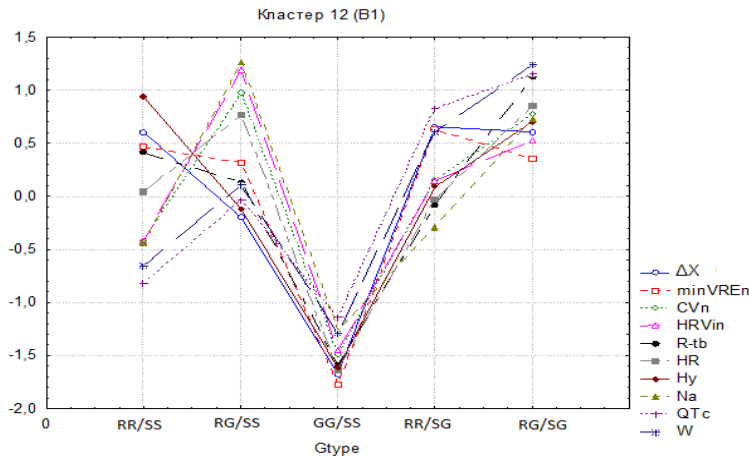


Рисунок 9 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Gly389Gly-Ser49Ser (GG/SS), связанного со снижением ряда показателей CCC.

Примечание: minVREn - минимальная ЧСС ночью; HR – ЧСС; Na – уровень натрия; W - мощность, достигнутая при велоэргометрии.

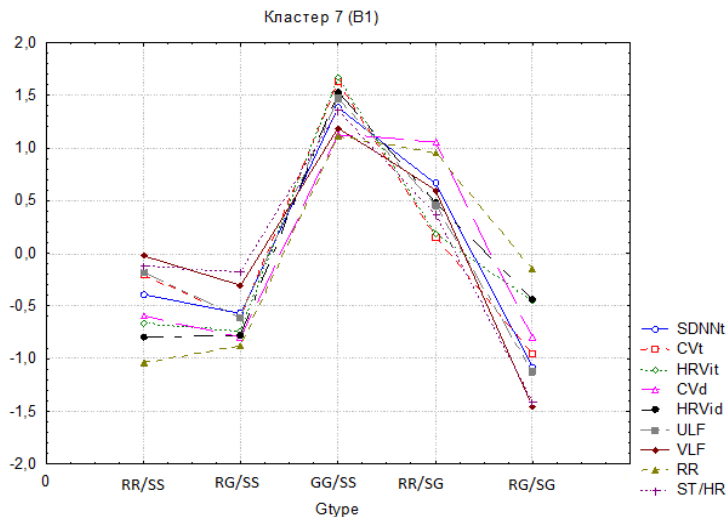


Рисунок 10 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Gly389Gly-Ser49Ser (GG/SS), связанного с повышением ряда показателей CCC.

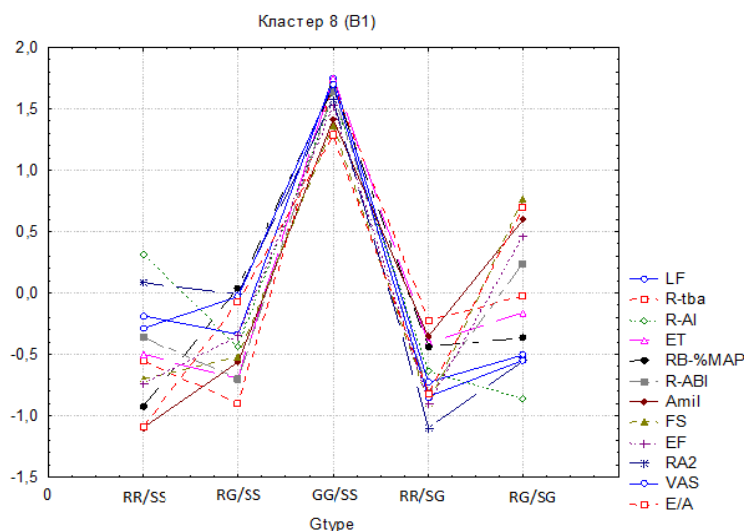


Рисунок 11 – Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Gly389Gly-Ser49Ser (GG/SS), связанного с повышением ряда показателей CCC.

Примечание: Amil – уровень амилазы, FS – фракция укорочения, EF – фракция выброса, RA2 – продольный размер правого предсердия, VAS – скорость аортального потока

У носителей комбинации полиморфизмов Gly389Gly-Ser49Ser выявлена тенденция к урежению ЧСС, укорочению интервала QT, уменьшению диаметра корня аорты, толщины ЗСЛЖ, толщины МЖП, индекса ОТС, ИММ, 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, уровня амилазы (рисунки 8 - 11).

Обсуждение результатов:

Для более точного определения причин изменений в CCC водолазов недостаточно использования стандартных методик изучения CCC. Поэтому нам потребовалось проведение генетических исследований, которые позволили бы определить ассоциации полиморфизма гена с изменениями в системе кровообращения в ответ на воздействие на профессиональные факторы. Важное значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и развитии компенсаторных реакций на воздействие окружающей среды имеет вегетативная нервная система. Основным ее звеном, или точкой приложения является адренорецепторный аппарат, в частности β_1 -адренорецепторы. Ген, ответственный за β_1 -

адренорецептор полиморфен: существует 2 наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма (Ser49Gly, Arg389Gly) [4,5]. Частота встречаемости генотипов гена ADRB1 по полиморфизму Arg389Gly соответствует распределению в европейской популяции [11]. При изучении отдельных полиморфизмов генов поиск был направлен на получение информации в нескольких аспектах: с одной стороны, об ассоциации полиморфизма гена β 1-адренорецепторов с изменениями ритма сердца и его характеристик, с другой стороны на наличие определенных полиморфизмов гена β 1-адренорецепторов, связанных с изменениями самого сердца и артериального сосудистого русла. С этой целью было проанализировано 176 показателей проведенных лабораторно-инструментальных исследований параллельным выявлением связей этих показателей с полиморфизмом гена ADRB1. Анализ отдельных полиморфизмов не выявил значимых связей с изменениями показателей ССС. Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих ССС, был осуществлен анализ ассоциаций на уровне комбинаций полиморфизмов гена ADRB1. Отсутствие определенных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1 может свидетельствовать либо о малой встречаемости данных полиморфизмов в популяции в целом, либо является признаком эффективности осуществляемого отбора специалистов. Применение группового дисперсионного анализа позволило определить тенденции групп показателей (кластеров) в зависимости от комбинации полиморфизмов гена. Комбинация полиморфизма Arg389Arg-Ser49Ser ассоциирована с повышением уровня функционирования синусового узла за счет усиления симпатического влияния. У носителей комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly наблюдается усиление парасимпатического компонента, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки. Комбинация полиморфизма Arg389Gly-Ser49Gly ассоциирована с симпатикотоническим типом регуляции сердечного ритма, со снижением АД, с уменьшением жесткости артериальных сосудов, с ремоделированием миокарда, проявляющегося в преимущественном увеличении передне-заднего размера. У носителей комбинация полиморфизмов Gly389Gly-Ser49Ser усилением парасимпатического компонента, замедлением ремоделирования миокарда, нарастание жесткости артериальных сосудов.

Выводы

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

2. Определение коэффициента хронобиологической упорядоченности сердечного ритма целесообразно при медицинском освидетельствовании водолазов для исключения истощения резервов адаптации вегетативной регуляции сердечной деятельности, проявляющееся снижением вариабельности ритма в сочетании с урежением частоты сердечных сокращений.

Список литературы

1. Гуляр С.А., Ильин Н.В. Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадаптации после декомпрессии // Физиологический журнал. 1990. том 36, № 4. Р. 105–114.
2. Мирошников Е.Г. Сердечно-сосудистая система водолазов [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=8895166> (accessed: 25.02.2019).
3. Длусская И.Г., Стрюк Р.И. Адренорецепция мембран эритроцитов и сердечно-сосудистые заболевания // Молекулярная медицина. 2004. № 1. С. 25–29.
4. Covolo L. et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25, № 17. P. 1534–1541.
5. Leineweber K., Heusch G. β 1- and β 2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases // Br J Pharmacol. 2009. Vol. 158, № 1. P. 61–69.
6. Johnson J.A., Terra S.G. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics // Pharm. Res. 2002. Vol. 19, № 12. P. 1779–1787.
7. Small K.M., McGraw D.W., Liggett S.B. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2003. Vol. 43. P. 381–411.
8. Ткаченко К.Н. и др. Способ прогнозирования восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. 2015. Патент № 2546505, 2011116523/14.
9. Свистов А.С. и др. Возможности оценки симпатической активности сердца и вариабельности ритма у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011. № 3 (35). С. 116–120.
10. Brodde O.-E., Leineweber K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms // Pharmacogenet. Genomics. 2005. Vol. 15, № 5. P. 267–275.
11. Devereux R.B. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. 1986. Vol. 57, № 6. P. 450–458.