

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.12-008.3

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И СИНТЕТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА

В.И. Рузов, Н.В. Олезов, М.А. Мельникова, Л.Г. Комарова,
Е.В. Щипанова, Д.Ю. Скворцов

Ульяновский государственный университет

В статье проведена сравнительная оценка электрофизиологических нарушений сердца у пациентов при контролируемой (n=50) и неконтролируемой (n=75) артериальной гипертензии в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и синтетазы оксида азота. Наличие DD-полиморфизма гена ACE, CC-полиморфизма гена AT2R1, а также 4b/4b-полиморфизма гена eNOS ассоциировано с неомогенностью электрических процессов в предсердиях и желудочках, замедленной и фрагментированной активностью миокарда в виде поздних потенциалов желудочков, более выраженных у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия, электрофизиологические нарушения сердца, полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и синтетазы оксида азота.

Введение. Одной из ключевых задач лечения артериальной гипертензии (АГ) является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Несмотря на большие государственные вложения и реализацию федеральной программы по диагностике и лечению АГ, доля больных с контролируемой АГ составляет около 15 % [5, 11], и эффективность лечения остается низкой. Понятие «неконтролируемая АГ» включает в себя как истинную резистентную, так и псевдорезистентную гипертензию [22].

Немалую роль в прогнозе АГ играют возникающие в процессе развития и прогрессирования болезни электрофизиологические нарушения миокарда, которые клинически проявляются нарушениями сердечного ритма, в развитии которых задействованы гиперактивация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), электролит-

ные и гормональные сдвиги, структурные нарушения миокарда.

Известно, что АГ является группой генетически гетерогенных патологических состояний, которые можно отнести к категории сложно наследуемых мультифакториальных заболеваний. Выявлены некоторые генетические маркеры болезни в виде специфических особенностей состава генов, ассоциирующихся с АГ [15, 16, 18], имеющие этнические и популяционные различия. В ходе настоящего исследования проведен анализ распространенности полиморфизма генов ACE (полиморфизм ID), ангиотензин-II-рецепторов 1 типа (полиморфизм AC) и гена эндотелиальной NO-синтетазы (полиморфизм 4a/b) у пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением АГ и их связи с параметрами электрофизиологического ремоделирования сердца.

Цель исследования. Изучить полиморфизм генов RAS и синтетазы оксида азота у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии и их связь с электрофизиологическими нарушениями миокарда.

Материалы и методы. Работа включала в себя одномоментное (поперечное) открытое исследование лиц основной группы (неконтролируемая АГ, n=75), группы сравнения (контролируемая АГ, n=50) и контрольной группы (практически здоровые лица, n=50). Критерии включения: пациенты с эссенциальной АГ II–III степеней с отсутствием достижения целевого уровня АД (в течение 6 и более нед. регулярной адекватной комбинированной антигипертензивной терапии с применением не менее 3-х препаратов).

Критерии исключения: вторичная артериальная гипертензия; острое нарушение мозгового кровообращения; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз; постоянная форма фибрилляции предсердий ХСН III–IV ФК (по NYHA); сахарный диабет, постоянный прием антиаритмических препаратов (за исключением β -адреноблокаторов). Группы были сопоставимы по индексу массы тела, полу, возрасту. Средний возраст контрольной группы обследуемых составил $48,7 \pm 5,3$ года, пациентов с АГ – $53,2 \pm 7,9$ года. Всем пациентам проведены:

- электрокардиография в 12 стандартных отведениях;
- электрокардиография высокого разрешения («Полиспектр 8E-/EX» фирмы «Нейрософт», Россия). Критериями наличия поздних потенциалов желудочков (ППЖ) считали превышение Total QRS > 110 мс; Under 40uV > 38 мс; Last 40ms < 20 мкВ;
- суточное мониторирование ЭКГ («ИКАР» фирмы «Медиком», Россия);
- генотипирование методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов

ДНК, проведенное в венозной крови; определение генотипов генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), гена сосудистого рецептора ангиотензина II (AT2R1) и гена эндотелиальной NO-синтетазы.

Все пациенты с неконтролируемой АГ получали 3-компонентную комбинированную терапию, включающую диуретики, β -блокаторы и антагонисты кальция. В группе сравнения (контролируемое течение АГ) 3-компонентную антигипертензивную терапию получали 34 пациента (68 %), а 2-компонентную – 16 пациентов (32 %).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Для непрерывных величин рассчитывались средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна–Уитни (при непараметрическом распределении).

Результаты и обсуждение. Распределение вариантов генотипов генов ACE, AT2R1 и eNOS среди обследованных больных с контролируемой (КАГ) и неконтролируемой АГ (НКАГ) представлены в табл. 1.

При оценке частоты встречаемости генотипов RAS и синтетазы оксида азота в группе больных с НКАГ реже выявлялся II-тип полиморфизма гена ACE ($\chi^2=5,15$; $p=0,024$) при преобладании гомозиготного DD-типа ($\chi^2=3,7$; $p=0,05$) по сравнению с пациентами, имевшими контролируемое течение АГ. Ген AT2R1 имел лишь тенденцию к достоверному различию по гомозиготному AA-типу полиморфизма. При сравнительном анализе аллелей гена оксида азота было установлено статистически значимое преобладание гомозиготного 4b/4b-типа полиморфизма в группе больных с неконтролируемым течением АГ.

Таблица 1

Распределение вариантов генотипов генов ACE, AT2R1 и eNOS у больных с контролируемым и неконтролируемым течением артериальной гипертензии

Ген	Аллели	Контролируемая АГ (n=50)	Неконтролируемая АГ (n=75)	χ^2 ; p
ACE	II	17 (34 %)	12 (16 %)	5,15; 0,024*
	ID	23 (46 %)	36 (48 %)	0,05; 0,82
	DD	10 (20 %)	27 (36 %)	3,69; 0,05*
AT2R1	AA	32 (64 %)	36 (48 %)	3,1; 0,072
	AC	14 (28 %)	24 (32 %)	0,23; 0,63
	CC	4 (8 %)	15 (20 %)	3,32; 0,11
eNOS	4a/4a	7 (14 %)	7 (9,3 %)	0,66; 0,42
	4a/4b	22 (44 %)	19 (25,3 %)	1,02; 0,31
	4b/4b	21 (42 %)	49 (65,3 %)	6,63; 0,01*

Примечание. * – различия достоверны, $p < 0,05$.

При изучении электрофизиологических нарушений миокарда у пациентов с КАГ и НКАГ в зависимости от полиморфизма генов PАС и синтетазы оксида азота полученные результаты имели свои отличия (табл. 2). Так, показатель дисперсии волны деполяризации предсердий (dP) в группе больных с КАГ не зависел от типа полиморфизма генов ACE, в то время как у пациентов с НКАГ, имевших DD-тип полиморфизма гена ACE, данный показатель был статистически значимо выше в сравнении с II-типом ($49,7 \pm 10,3$ мс и $42,1 \pm 9,5$ мс соответственно, $p = 0,03$). При анализе дисперсии реполяризационных интервалов в группе больных с контролируемой АГ отсутствовали достоверные различия показателей dQT и dJT вне зависимости от типа полиморфизма гена ACE. У пациентов с неконтролируемым уровнем АД и наличием DD-полиморфизма гена ACE выявлены более высокие показатели dJT по сравнению с II-типом ($58,7 \pm 16,2$ мс и $47,2 \pm 15,6$ мс соответственно, $p = 0,028$).

Из параметров ЭКГ высокого разрешения в группах больных с контролируемой и неконтролируемой АГ (табл. 2) статистически значимые различия в зависимости от типа полиморфизма гена ACE наблюдались в основном по значению продолжительности фильтрованного комплекса QRS – Total QRS.

Так, в группе больных с контролируемым течением АГ и II-типом полиморфизма гена ACE длительность Total QRS была достоверно меньше по сравнению с ID ($95,5 \pm 15,8$ мс и $106,3 \pm 16,1$ мс соответственно, $p < 0,05$) и DD ($95,5 \pm 15,8$ мс и $110,2 \pm 16,3$ мс соответственно, $p = 0,017$) генотипами. Аналогичные различия отмечены по значению Total QRS у пациентов с ID ($114,8 \pm 15,6$ мс и $102,2 \pm 16,2$ мс соответственно, $p < 0,05$) и DD ($118,4 \pm 16,3$ мс и $102,2 \pm 16,2$ мс соответственно, $p < 0,05$) типами по сравнению с II-типом полиморфизма. Следует отметить и большие значения продолжительности Under 40uV в группе больных с DD-типом полиморфизма гена ACE.

При оценке полиморфизмов гена ACE одновременно были выявлены межгрупповые различия по параметрам ЭКГ высокого разрешения у пациентов в зависимости от контроля АД. Так, продолжительность Total QRS у пациентов с неконтролируемой АГ, имевших генотип ID, была достоверно выше по сравнению с пациентами с тем же генотипом, но имевшими контролируемое течение АГ ($114,8 \pm 15,6$ мс и $106,3 \pm 16,1$ мс соответственно, $p = 0,048$). Аналогичной направленности изменения у пациентов с ID-полиморфизмом получены и по показателю Under 40uV ($39,7 \pm 12,8$ мс и $32,8 \pm 12,2$ мс соответственно, $p = 0,044$).

Таблица 2

Показатели ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения в группах больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма гена ACE (M±Sd)

	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип II (n=17)	Тип ID (n=23)	Тип DD (n=10)	Тип II (n=12)	Тип ID (n=36)	Тип DD (n=27)
dP, мс	37,7±10,2	41,4±10,9	44,6±9,8	42,1±9,5	47,4±11,7	49,7±10,3*
QTc, с	404,3±20,4	409,10±21,01	415,8±19,6	409,3±21,2	416,5±21,7	421,4±20,9
dQTc, мс	46,7±19,8	49,9±20,2	51,3±21,1	50,40±19,76	55,2±20,4	59,6±19,5
dJT, мс	43,3±15,4	47,2±16,2	52,92±16,50	47,2±15,6	53,6±16,7	58,7±16,2*
Total QRS, мс	95,5±15,8	106,3±16,1*	110,2±16,3*	102,2±16,2	114,8±15,6*#	118,4±16,3*
Under 40uV, мс	30,2±11,7	32,8±12,2	38,23±11,10*	36,1±12,1	39,7±12,8#	43,5±12,4*
Last 40ms, мкВ	38,4±20,5	33,6±21,0	31,2±21,7	33,4±21,7	25,9±20,6	22,3±22,1

Примечание. * – статистически значимые различия в сравнении с II-типом для генотипов в соответствующих сравниваемых группах; # – межгрупповое различие по соответствующему генотипу.

Характеристика процессов деполяризации предсердий у пациентов в зависимости от типа полиморфизма генов AT2R1 свидетельствует об отсутствии достоверных различий дисперсии волны деполяризации предсердий в группе больных с контролируемой

АГ (табл. 3). В то же время в группе больных с НКАГ наблюдаются достоверные различия этого показателя в зависимости от аллеля AT2R1. При типе CC показатель дисперсии предсердий составил 49,9±11,1 мс, а при AA – 42,7 (p=0,044).

Таблица 3

Показатели ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения в группах больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма AT2R1 (M±Sd)

Показатели, единицы	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	Тип AA (n=32)	Тип AC (n=14)	Тип CC (n=4)	Тип AA (n=36)	Тип AC (n=24)	Тип CC (n=15)
dP, мс	36,9±11,7	45,3±12,1	46,5±9,9	42,7±11,1	47,9±12,6	49,9±11,7*
QTc, с	402,81±20,7	414,3±19,7	417,6±17,5	408,4±20,6	419,5±19,8*	421,8±19,4*
dQTc, мс	45,3±19,6	52,4±19,3	54,2±18,7	48,2±19,9	57,7±20,72	58,6±19,8
dJT, мс	43,7±15,3	54,8±15,7*	54,1±14,9	45,3±15,45	55,3±15,9*	57,2±15,3*
Total QRS, мс	103,5±16,2	115,5±15,6*	117,6±15,2	108,7±16,6	119,9±16,3*	118,7±15,4*
Under 40uV, мс	31,4±11,3	35,7±11,6	36,8±12,6	35,7±11,9	38,5±11,4	39,3±10,9
Last 40ms, мкВ	37,5±20,8	30,7±21,2	27,5±19,5	33,6±20,5	25,1±21,6	22,09±20,1

Примечание. * – статистически значимые различия в сравнении с AA-типом полиморфизма гена AT2R1 в соответствующих сравниваемых группах больных.

При анализе дисперсий QT- и JT-интервалов у пациентов с различным типом полиморфизма гена AT2R1 обнаружены более высокие значения у пациентов с аллелем С как в группе с контролируемым течением АГ, так и в группе с неконтролируемой АГ. Следует отметить, что у пациентов с С-аллелем генотипа AT2R1 отмечались и статистически более высокие, в сравнении с гомозиготным по А-аллелю, значения продолжительности скорректированного интервала QT.

Сравнительный анализ параметров ЭКГ высокого разрешения в группах больных с различным типом полиморфизма гена рецеп-

торов 1 типа ангиотензина II выявил достоверно более высокие значения Total QRS у лиц с наличием С-аллеля как при контролируемой, так и при неконтролируемой АГ. По другим амплитудно-временным характеристикам ЭКГ высокого разрешения отличий в сравниваемых группах найдено не было.

В ходе анализа параметров ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения в группах больных контролируемой и неконтролируемой АГ с различными вариантами полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы также были выявлены достоверные различия (табл. 4).

Таблица 4

Показатели ЭКГ и ЭКГ высокого разрешения в группах больных с контролируемым и неконтролируемым течением АГ в зависимости от типа полиморфизма гена eNOS (M±Sd)

Показатели, единицы	Контролируемая АГ (n=50)			Неконтролируемая АГ (n=75)		
	4a/4a (n=7)	4a/4b (n=22)	4b/4b (n=21)	4a/4a (n=7)	4a/4b (n=19)	4b/4b (n=49)
dP, мс	35,2±12,3	42,7±11,9	45,8±11,5*	40,1±12,4	47,9±12,1	49,6±11,6*
QTc, с	407,5±19,7	412,5±20,0	414,6±19,5	412,5±18,9	416,3±20,3	418,2±19,5
dQTc, мс	44,2±19,1	50,6±20,2	55,8±19,9	46,3±18,8	57,40±20,01	57,8±19,7
dJT, мс	39,6±16,4	48,3±15,5	54,2±15,3*	43,90±16,01	55,4±15,8	56,4±15,6*
Total QRS, мс	103,6±16,4	115,8±15,6	116,3±15,2*	107,74±15,90	117,9±16,2	119,5±15,8*
Under 40Uv, мс	31,7±11,5	38,4±11,8	37,7±11,6	33,8±11,2	38,0±11,4	37,8±12,2
Last 40ms, мкВ	38,3±21,2	33,2±20,5	25,6±20,7	35,3±20,6	27,2±19,5	24,4±19,7

Примечание. * – статистически значимые различия в сравнении с 4a/4a-типом генотипа в соответствующих сравниваемых группах больных.

Так, дисперсия волны Р электрокардиограммы при КАГ была статистически значимо выше у пациентов с 4b/4b-типом полиморфизма в сравнении с 4a/4a-типом. Продолжительность интервала QT достоверно не различалась в группах с контролируемой и неконтролируемой АГ. Оценка дисперсии интервалов ЭКГ, отражающих негомогенность реполяризации желудочков, выявила статистически значимые различия лишь по показателю dJT. Так, в группе больных с контролируемой АГ данный показатель был максимален и достоверно выше в группе с 4b/4b-типом полиморфизма гена по сравне-

нию с 4a/4a-типом синтетазы оксида азота (54,2±15,3 мс и 39,6±16,4 мс, p<0,05). Аналогичные по направленности различия были отмечены и в группе с неконтролируемой АГ, где наблюдались достоверные различия по показателю dJT у пациентов с аллелями 4b/4b и 4a/4a гена синтетазы оксида азота, которые составляли 56,4±15,6 мс и 43,9±16,01 мс соответственно (p<0,05).

Максимальные значения параметра ЭКГ высокого разрешения установлены у лиц с гомозиготным по 4b-аллелю генотипом, в сравнении с пациентами, имевшими 4a-гомозиготный генотип, как при контроли-

руемой, так и при неконтролируемой АГ. По другим параметрам ЭКГ высокого разрешения не выявлено достоверных различий в зависимости от типа полиморфизма гена eNOS.

Изучение генетических маркеров электрофизиологических нарушений миокарда у пациентов с артериальной гипертензией неконтролируемого течения является актуальной проблемой в связи с большой частотой аритмогенной смерти. Известно, что к аритмической смерти приводит электрическая нестабильность миокарда, являющаяся ключевым фактором в развитии угрожающих жизни аритмий [1, 3] и проявляющаяся в виде различных электрофизиологических нарушений.

Факторы, которые способствуют изменению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, различны. К ним относятся: гипоксия, ишемия, ацидоз, понижение внеклеточного уровня ионов калия и повышение внутриклеточного уровня ионов кальция, истощение внутриклеточных запасов энергии и высвобождение катехоламинов и различных медиаторов [2, 4]. При этом многие исследователи считают, что гемодинамический фактор является одним из наиболее значимых среди причин механической перегрузки левого желудочка, приводящих к гипертоническому поражению сердца [5, 9]. Результаты ряда исследований показывают, что механическое растяжение клеток миокарда приводит к усилению синтеза белка и экспрессии некоторых генов роста без участия нервных и гуморальных факторов. Одним из возможных механизмов трансляции механического стимула в биохимические изменения в кардиомиоците является активация протеинкиназных путей. Роль механорецепторов могут также играть b-трансмембранные белки семейства интегринов, расположенные преимущественно в местах контакта кардиоцитов с внеклеточным матриксом [19].

Вместе с тем некоторые исследователи не признают, что механическая перегрузка ЛЖ может непосредственно стимулировать синтез белка в кардиомиоцитах и вызывать клеточную гипертрофию. Они полагают, что этот процесс происходит при обязательном

участии локальной (тканевой) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелинов и симпато-адреналовой системы [21, 24]. Активация локальной РААС сердца вызывает увеличение содержания ангиотензина II, который, воздействуя на ангиотензин-I-рецепторы, активирует протеинкиназные механизмы и вызывает пролиферативную активность в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках периферических сосудов [13, 14]. Одновременно с этим ангиотензин II и альдостерон участвуют в регуляции деятельности фибробластов в сердце: стимулируют синтез белков межклеточного матрикса и подавляют активность металлопротеиназ, ответственных за деградацию белков межклеточного матрикса [13, 20]. В результате увеличения синтеза межклеточных белков и нарушения его деградации развивается фиброз – отличительная черта патологической гипертрофии [17, 23]. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о связи характера изменений электрических свойств миокарда у больных артериальной гипертензией с генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензиновой системы и генов оксида азота.

Заключение. Наличие DD-полиморфизма гена ACE, CC-полиморфизма гена AT2R1 и 4b/4b-полиморфизма гена eNOS ассоциировано с ухудшением электрофизиологических свойств в виде негомогенности электрических процессов миокарда как предсердий, так и желудочков, которые более выражены у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии.

1. Абдуева Р. А. Электрическая нестабильность миокарда у больных приобретенными пороками сердца / Р. А. Абдуева, В. В. Самойленко, В. И. Маколкин // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 42–46.

2. Василенко В. Х. Миокардиодистрофия / В. Х. Василенко, С. Б. Фельдман, Н. К. Хитров. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.

3. Искендеров Б. Г. Электрическая нестабильность сердца при артериальной гипертензии: монография / Б. Г. Искендеров. – Пенза, 2009. – 208 с.

4. Капелько В. И. Сократительная функция миокарда при артериальной гипертонии

- / В. И. Капелько // Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 20–25.
5. Конради А. О. Изменение концепции лечения АГ при метаболическом синдроме: от препаратов выбора к оптимальной лекарственной комбинации / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 1. – С. 65–70.
6. Оганов Р. Г. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 12. – С. 4–9.
7. Перевезенцев О. А. Генетическая гетерогенность наследственной предрасположенности к гипертонической болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Перевезенцев. – М., 2009. – 23 с.
8. Регистр резистентной артериальной гипертензии – резистентная гипертензия артериальная (РЕГАТА) : программа исследования / И. Е. Чазова [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – № 11 (10). – С. 5–9.
9. Рузов В. И. Донозологические и нозологические аспекты электрической гетерогенности миокарда в гипертензиологии : монография // В. И. Рузов, Х. Халаф, Л. Г. Комарова. – Ульяновск : УлГУ, 2013. – 110 с.
10. Савельева И. В. Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти / И. В. Савельева, С. А. Бакалов, С. П. Голицын // Кардиология. – 1997. – № 8. – С. 82–96.
11. Чазова И. Е., Бойцов С. А., Ратова Л. Г. // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8, № 1.
12. Шальнова С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – С. 5–10.
13. Associations between circulating components of the rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass / H. Schunkert [et al.] // Heart. 1997. – Vol. 77. – P. 24–31.
14. Baker K. M. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system / K. M. Baker, G. W. Booz, D. E. Dostal // Annu Rev. Physiol. – 1992. – Vol. 54. – P. 227–241.
15. Brian J. Essential hypertension: genes and dreams / J. Brian, V. Adam, C. Y. Ruby // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003. – Vol. 41, № 7. – P. 834–844.
16. Genes and Hypertension / E. A. Garcia [et al.] // Current Pharmaceutical Design. – 2003. – Vol. 9. – P. 1679–1689.
17. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects / M. P. Schlaich [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85. – P. 1199–1206.
18. Martinez-Aguayo A. Genetics of hypertensive syndrome / A. Martinez-Aguayo, C. Fardella // Horm Res. – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 253–259.
19. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. Possible role of protein kinase C activation. / I. Komuro [et al.] // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266. – P. 1265–1273.
20. Paul M. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the rennin-angiotensin system / M. Paul, D. Ganten // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 19 (suppl. 5). – P. S51–58.
21. Phillips R. A. Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and coronary flow reserve abnormalities in hypertension. / R. A. Phillips, J. A. Diamond // Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney / S. Oparil, M. A. Weber (eds). – Philadelphia, Pennsylvania, US : WB Saunders Company, 2000. – P. 244–277.
22. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A. Calhoun [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 1403–1419.
23. Weber K. T. Myocardial fibrosis and elevations in plasma aldosterone in arterial hypertension / K. T. Weber, C. G. Brilla // Aldosterone: Fundamental Aspects. – 1991. – Vol. 215. – P. 117–120.
24. Yamazaki T. Triggers for cardiac hypertrophy. / T. Yamazaki, I. Komuro, Y. Yazaki // Left ventricular hypertrophy / D. J. Sheridan (ed.). – Edition 1. – London, UK : Churchill Ltd, 1998. – P. 71–76.

**ELECTRO-PHYSIOLOGICAL MYOCARDIAL ABNORMALITIES
AT UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS
WITH GENETIC POLYMORPHISM OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM
AND NITRIC OXIDE SYNTHASE**

**V.I. Ruzov, N.V. Olezov, M.A. Melnikova,
L.G. Komarova, E.V. Shchipanova, D.Yu. Skvortsov**

Ulyanovsk State University

The paper gives a comparative evaluation of electro-physiological heart abnormalities in patients with controlled (n=50) and uncontrolled (n=75) arterial hypertension depending on genetic polymorphism renin-angiotensin system and nitric oxide synthase.

Occurrence of DD genetic polymorphism in ACE gene, CC polymorphism in AT2R1 gene and also 4b/4b polymorphism in eNOS gene is associated with nonhomogeneity of electrical processes in atria and ventricles, delayed and fragmented myocardial activity in the form of late ventricular potential, which are more apparent in patients with uncontrolled arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, controlled and uncontrolled arterial hypertension, electro-physiological heart abnormalities, genetic polymorphism of renin-angiotensin-aldosterone system and nitric oxide system.