

Лапаев Никита Николаевич

Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при гипертензивных расстройствах беременных, реализуемые на фоне наличия полиморфных маркеров генов РААС (*ACE, AGTR1, AGT*), *ITGB3, FTO*.

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ.

**Научный руководитель:** Зотова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Горохова Светлана Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры профпатологии и производственной медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

**Филиппова Тамара Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения России (Сеченовский университет).

**Ведущая организация:**

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры по ОКПО «Ханты-Мансийская государственная академия» БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (628011, г. Ханты-Мансийск., ул. Мира, д. 40).

**Защита диссертации состоится** « 26 » июня 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.06  
кандидат медицинских наук

**В.А. Горячев**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Изучение особенностей механизмов формирования и развития гипертензивных расстройств у беременных представляет собой актуальное направление фундаментальной и клинической медицины. Одной из важнейших задач в рамках указанного направления является поиск прогностических параметров, по которым можно проводить оценку риска развития артериальной гипертензии беременных, проявляющихся в двух клинических формах: преэклампсии (ПЭ) и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ). Указанные расстройства, по данным литературы, встречаются в 5-10% при беременности и могут приводить к развитию различных осложнений [Е.А. Steegers, P. von Dadelszen, 2010; J.A. Hutcheon, S. Lisonkova, 2011]. В этой связи, учитывая особенности формирования АГ при патологии беременности, изучаются все возможные причины ее развития, в том числе предрасполагающие к ней генетические факторы [А.И. Мартынов и др., 2002; K. Rahmouni et al., 2005]. В качестве возможных генетических маркеров развития АГ исследуются полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в виде гена *ACE* (I/D полиморфизм), отвечающего за синтез ангиотензинпревращающего фермента [Т.В. Kurtz et al., 2010], гена *AGT* (M235T полиморфизм), обеспечивающего синтез ангиотензиногена [М.В. Куликова и др., 2014], гена *AGTR1* (A1166C полиморфизм), кодирующего белок рецептора 1-го типа к ангиотензину II [Л.И. Колесникова и др., 2011]. Кроме того, анализируется отношение к данному виду патологии беременных полиморфизма гена *ITGB3* (PLA1/A2 полиморфизм), отвечающего за необратимую агрегацию тромбоцитов и участвующего в формировании тромбоцитарно-сосудистой дисфункции, реализуемой эндотелиозом при беременности [R.P. Lifton et al., 2001] и полиморфизма гена *FTO* (T23525A), аллель А которого участвует в формировании ожирения [E. Rampersaud et al., 2008], являющегося фактором развития АГ, в том числе, и в период беременности.

Между тем, отсутствие однозначной оценки влияния полиморфных маркеров перечисленных генов на возникновение, течение и осложнения АГ, а также на реакцию пациенток на проводимое гипотензивное лечение обуславливает необходимость более детального исследования патогенетических особенностей развития АГ при беременности [Т.В. Сергеева и др., 2001; N. Henskens et al., 2003]. При этом следует учитывать, что беременность всегда сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это позволяет рассматривать повышение артериального давления при беременности как естественную модель развития АГ, в основе которой может лежать генетическая предрасположенность к

различной степени активации белков системы РААС, развитию тромбоцитарно-сосудистой дисфункции при формировании эндотелиоза и развитию метаболических нарушений за счет наличия различных полиморфных вариантов изучаемых генов. Кроме того, учитывая тот факт, что беременность на протяжении, как правило, 9 месяцев сопровождается стойкими гормональными и иммунологическими изменениями [В.Е. Радзинский, 2007], актуальной задачей становится оценка возникающих изменений гемодинамики, которые могут позволить охарактеризовать состояние гемодинамического аллостаза. Аллостаз, обеспечиваемый активацией РААС, формирует «постоянство через изменения» организма, происходящие при многократном или постоянном действии нейрогуморальных факторов [P. Sterling, 1998]. В свою очередь, изменения сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней, возникающие при аллостазе, происходят на фоне аллостатической нагрузки, в том числе и гемодинамической [Mc Ewen Bs, Stellar et all., 1993; J.M. Roberts, 2015].

К настоящему времени было проведено лишь незначительное число исследований, в которых используется понятие аллостаза для объяснения развития патологических процессов как срыва или невозможности использования гомеостатических механизмов адаптации организма к влиянию нейрогуморальных факторов, что предопределяет актуальность данного направления исследования, в том числе и при изучении гипертензивных расстройств у беременных. Также не проводилась сравнительная оценка изменений линейных и нелинейных показателей гемодинамики, отражающих её хроноструктуру у беременных с наличием или отсутствием гипертензивных расстройств. Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза АГ у пациенток с ПЭ и ГАГ способно обеспечить теоретическую основу для разработки методов доклинического выявления групп риска по развитию гипертензивных расстройств на фоне беременности.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на определенные успехи в лечении беременных с АГ, риск осложнений при данном виде патологии остается крайне высоким: по данным статистики, ежегодно в мире погибает около пятидесяти тысяч женщин [Е.А. Steegers, 2010]. При этом следует отметить тот факт, что у пациенток с АГ отмечается повышенный риск развития отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений, а также острого нарушения мозгового кровообращения [Г.М. Савельева и др., 2009; J.T. Queenan, 2007]. Исследования, проведенные в экспериментах на животных показали, что нагрузка объемом из-за формирующейся компенсаторной гиперволемии при беременности вызывает повреждение отдельных тканей сердечно-сосудистой системы, что может

лежать в основе развития АГ у потомства [Л.Е. Беляева, 2015].

Анализ данных литературы, касающихся изучения особенностей формирования и развития ПЭ показал, что основой патогенеза данного вида патологии беременности является недостаточность инвазии цитотрофобласта и неполное гестационное ремоделирование радиальных и спиральных артерий, что приводит к изменениям маточно-плацентарного кровотока и к плацентарной ишемии [А.П. Милованов, 2011; G.J. Burton, A.W. Woods, 2009]. При этом в результате нарушенной плацентации происходит выделение веществ, оказывающих токсическое воздействие на органы-мишени, что проявляется в виде эндотелиоза микроциркуляторного русла. В дальнейшем изменяется интенсивность продукции вазоактивных веществ, что влечёт за собой развитие синдрома ПЭ, включающего АГ, развитие протеинурии и отеков после 22 недели беременности. Отмечается также возможность формирования метаболических нарушений (кетоз). Согласно данным литературы, женщины с перенесенной при беременности ПЭ и их дети подвергаются в отдаленном периоде повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, патологии почек [D.M. Carty et al., 2010; L. Bellamy et al., 2007]. В свою очередь ГАГ увеличивает риск формирования ПЭ, однако, АГ при ПЭ и при ГАГ в рамках возможного существования гемодинамического аллостаза может развиваться как в силу общих, так и различных патогенетических механизмов, в основе которых может лежать и генетическая предрасположенность. Несмотря на то, что в современных исследованиях уделяется достаточное внимание изучению комплексного влияния генов РААС, *ITGB3* и *FTO* на развитие патологии беременности [A.J. Vuurma et al., 2013], работ, в которых оценивается влияние полиморфизма изучаемых генов на хроноструктуру суточной динамики АД и величину АД в рамках развивающегося при беременности гемодинамического аллостаза, на сегодняшний день крайне мало. В этой связи данное направление исследований представляется актуальным и важным с практической точки зрения.

**Цель исследования.** Изучить патогенетические особенности АГ у пациенток с гипертензивными расстройствами беременных (ПЭ, ГАГ) на основе анализа показателей суточной гемодинамики (по данным СМАД) и их зависимости от наличия полиморфных маркеров генов РААС (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), *ITGB3* и *FTO*.

#### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ хроноструктуры основных и интегративных показателей суточной гемодинамики по данным СМАД (суточного мониторинга АД) у беременных пациенток с ГАГ, ПЭ и отеками беременных.

2. На основе проведенного анализа выявить показатели, позволяющие охарактеризовать состояние гемодинамического аллостаза, и показатели, отражающие степень аллостатической нагрузки в исследуемых группах.

3. Изучить частоту встречаемости и ассоциаций полиморфных маркеров генов РААС (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), *ITGB3* и *FTO* в изучаемых группах по сравнению с группой сравнения.

4. Изучить клиничко-генетические особенности развития АГ у пациенток с ПЭ и ГАГ в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов РААС (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), *ITGB3* и *FTO*.

#### **Научная новизна.**

Впервые проведена оценка совместного влияния полиморфных маркеров генов, регулирующих активность РААС (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), гена необратимой интеграции тромбоцитов *ITGB3* и гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (*FTO*) на особенности реализации АГ у пациенток с преэклампсией и ГАГ. Выявлены разнонаправленные изменения по частоте встречаемости полиморфизма гена *ITGB3* и однонаправленные изменения по частоте встречаемости полиморфизма гена *FTO* у пациенток с преэклампсией относительно пациенток с гипертензивными расстройствами в виде ГАГ и группой с отеками беременных. Получены новые данные об особенностях формирования гемодинамического аллостаза при патологии беременных в виде ПЭ, ГАГ и отеков беременных, параметрах хроноструктуры ритма АД у беременных с преэклампсией, ГАГ и отеках беременных. Впервые показано формирование устойчивых ассоциаций полиморфных маркеров гена *ACE* в виде генотипа (*ID+DD*) с полиморфизмами генов *ITGB3(A1A1)*, *AGT(MT+TT)* и *FTO(AT+TT)* (попарно).

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

В ходе проведенного исследования удалось выявить различия в частоте встречаемости полиморфизмов изучаемых генов по сравнению с нормально протекающей беременностью при ПЭ, отеках беременных и ГАГ, что может свидетельствовать о генетической гетерогенности генотипов пациенток с данными видами патологии беременности и может быть использовано для определения риска их развития при планировании беременности. Следует учитывать, что при преэклампсии генетическое прогнозирование возможно не на этапе диагностирования ПЭ как синдрома, а на этапе формирования отдельных симптомов данного синдрома (АГ, кетоз).

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Исследование включало в себя 5 анализируемых групп: группа контроля (небеременные женщины во вторую фазу менструального цикла), группа беременных пациенток с ПЭ, с ГАГ и отеками беременных, группа сравнения



(беременные женщины с нормально протекающей беременностью). Группы были сбалансированы по возрасту, срокам беременности и основным антропометрическим показателям. Всем женщинам, кроме группы сравнения, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) суточным монитором ТМ-2430 компании A&D Company, Япония. Первичная обработка данных проводилась с помощью программы «EZDoctor 2.7.» и «Chronos-Fit» (Германия), позволяющей на основе преобразования Фурье восстанавливать картину суточной динамики АД в виде непрерывного колебательного процесса. С целью анализа аллостатической нагрузки повышенным АД на сердечно-сосудистую систему нами были использованы показатели нагрузки временем и площадью в процентах. Рассчитывался индекс аллостатической нагрузки (ИАН). У пациенток в группе с ПЭ, ГАГ и отеками беременных, а также в группе сравнения изучались полиморфизмы генов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), *ITGB3*, *FTO* на основе генотипирования с использованием ПЦР с «SNP-экспресс» и последующей электрофоретической детекцией получаемых продуктов (источник – клетки крови пациенток). Разделение продуктов амплификации проводилось в трехпроцентном (для генов *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*) и двухпроцентном (для гена *ACE*) агарозном геле. Гель был приготовлен с помощью TAE буфера и метода горизонтального электрофореза.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Анализ суточной динамики АД и ЧСС, по данным СМАД в группах пациенток с отеками беременных, ГАГ и ПЭ, позволяет утверждать, что ее реализация происходит в рамках гемодинамического аллостаза, формирующегося в период беременности, подтвержденного снижением адаптационной способности сердечно-сосудистой системы по данным нелинейного анализа во всех трех группах исследования по сравнению с группой контроля вне зависимости от наличия или отсутствия повышенного АД.

2. Степень аллостатической нагрузки на сердечно-сосудистую систему, определяемую на основе индекса нагрузки площадью (%) и временем (%), по данным СМАД, выше у пациенток с ПЭ (ИАН 3-4 балла), и она имеет генетическую составляющую, определяя реакцию сердечно-сосудистой системы на гипотензивную терапию, формирование кетоза.

3. Анализ полиморфных маркеров изучаемых генов позволяет утверждать, что формирование у пациенток с ПЭ, с одной стороны, и ГАГ,

отеков беременных, с другой стороны, могут иметь разные генетические основы, что не позволяет считать их стадиями единого патологического процесса, обусловленного лишь формированием гиперволемии при беременности.

**Степень достоверности.** Исследование выполнено путем сравнительного анализа между пациентами с ПЭ, ГАГ, отеками беременных, группой контроля и группой сравнения по полиморфизмам изучаемых генов и по параметрам центральной гемодинамики, полученных на основе анализа данных СМАД (суточного мониторирования АД). Группы были сбалансированы по возрасту, антропометрическим характеристикам, срокам беременности.

Всего было обследована 121 пациентка. Генетическая часть исследования выполнена на специальном, сертифицированном оборудовании с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол». Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и частоты сердечных сокращений, осмотр пациенток проводился на сертифицированном оборудовании. Исследование было выполнено при наличии достаточного объема выборки пациентов. Использованные методы статистической обработки данных соответствовали поставленным задачам.

#### **Апробация результатов работы.**

Результаты работы доложены и обсуждены на международной научной конференции «43<sup>rd</sup> FEBS Congress» (Prague, Czech Republic, 2018), совместной конференции кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедры нормальной физиологии медицинского института РУДН (2018 г.).

**Личное участие автора.** Автор принимал непосредственное участие в исследовании на всех его этапах: проводилось обследование пациенток в группах беременных с отеками, ГАГ, ПЭ, а также в группах контроля и группе сравнения. Был проведен анализ всех полученных клинических и лабораторных данных, проводилось суточное мониторирование артериального давления 4 групп пациенток. Автор участвовал в исследовании полиморфизмов генов РААС, гена *ITGB3* и гена *FTO*, выполнял анализ полученных результатов с использованием методов статистического анализа.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 3 печатные работы, из них 2 – статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный ВАК Минобрнауки РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы, в которой изложены результаты собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и



списка литературы. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 9 рисунков и 13 таблиц. Библиография включает 211 источников российской и зарубежной литературы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов.**

В исследование включены пациентки с беременностью от 27 до 40 недель в возрасте от 23 до 41 года. В рамках проспективного исследования было сформировано 5 групп. Отбор пациенток проводился в условиях акушерского стационара роддома ГБУЗ ГКБ № 68 (ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ). Все пациентки дали информированное согласие на проведение исследований.

**Группа I (n=15):** здоровые не беременные женщины, результаты анализа СМАД которых использовались в качестве контроля при анализе параметров центральной гемодинамики. **Группа II (n=29):** беременные пациентки с отеками, возникшими на фоне беременности. **Группа III (n=30):** анамнестически здоровые до беременности пациентки, но с наличием признаков **преэклампсии (ПЭ)** в текущую беременность, проявляющиеся нестабильной гемодинамикой с тенденцией к артериальной гипертензии, отеками, или наличием белка в моче. **Группа IV (n=17):** пациентки с **гестационной артериальной гипертензией (ГАГ)** во время беременности, но без выраженных отеков и признаков преэклампсии. **Группа V (n=30):** анамнестически здоровые родильницы, беременность и роды которых протекали без осложнений. Эта группа была использована как группа **сравнения** при изучении частот генетических полиморфизмов изучаемых генов. Критерии включения пациенток в группы III и IV соответствуют клиническим рекомендациям (протоколу лечения) гипертензивных расстройств во время беременности родов и послеродовом периоде, преэклампсии, эклампсии 2016г. Для второй группы критериями включения были отеки, быстрый набор веса (больше 500 г в неделю), связанные с течением беременности, но без гемодинамических нарушений, характерных для преэклампсии. Пациентки III и IV группы получали лечение, разрешенное протоколом лечения гипертензивных расстройств во время беременности родов и послеродовом периоде, преэклампсии 2016г. Критериями исключения из анализируемых групп служило наличие сопутствующей патологии, способной повлиять на течение и степень тяжести ПЭ и ГАГ.

## **2. Инструментальные методы обследования.**

Пациентам I, II, III и IV групп было проведено непрерывное суточное (24 часа) мониторирование артериального давления (СМАД) с интервалом в полчаса (48 измерений на одного пациента) компактной системой суточного мониторирования АД и ЧСС – ТМ 2430 (A&D Company, Япония). Полученные данные были обработаны с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7, а также программы ChronoFit (Германия). Проводился линейный и нелинейный анализ ритмов по следующим показателям: среднее суточное, дневное и ночное систолическое (сАД) и диастолическое (дАД) АД, а также частота сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывались: циркадианный индекс (ЦИ), мезор, магнитуа, размах колебаний, СТАД. Также определялся процент 24, 12, 8 и 6-4 часовых ритмов.

## **3. Генетическое исследование.**

Генотипирование по генам системы РААС (*AGT, AGTR1, ACE*), *ITGB3, FTO* проводилось на базе Учебно-научной лаборатории молекулярно-биологических методов исследования лаборатории на базе кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова и кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН г. Москва. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из образцов венозной крови (лейкоцитов) с использованием реагентов НПФ «Синтол». В качестве метода исследования генных полиморфизмов использовалась полимеразная цепная реакция с детекцией продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Фрагменты анализируемой ДНК проявляются в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм.

## **4. Статистическая обработка данных.**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием метода углового преобразования Фишера, *t*-критерия Стьюдента. Отличия считали статистически значимыми при  $*p \leq 0,05$  и  $\bullet p \leq 0,1$  (при малом числе наблюдений). Для оценки силы взаимосвязи между АДс, АДд и ЧСС был использован коэффициент корреляции Пирсона, позволяющий определить наличие или отсутствие линейной связи между двумя количественными показателями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Анализ гемодинамических показателей по данным СМАД.

Исходя из современных подходов к пониманию преэклампсии, для анализа были сформированы две группы с АГ: преэклампсия (ПЭ) и гестационная артериальная гипертензия (ГАГ). Группой сравнения первоначально выступали пациентки с отеками беременных ввиду того, что современная концепция ведения беременных относит данное состояние к нормальному течению беременности. Однако, исключая собственно показатели АД, по показателям, отражающим адаптационные способности сердечно-сосудистой системы (нелинейный анализ) достоверных отличий между группами пациенток с АГ и отеками беременных получено не было. Это привело к необходимости сравнения гемодинамических показателей пациенток с АГ, отеками беременных с гемодинамическими показателями группы контроля (табл.1).

*Таблица 1.*

**Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС на фоне ГАГ, ПЭ, отеков беременных, рассчитанные на основе линейного анализа,  $M \pm m$**

Показатель	Группа Контроля (n=15)	Отеки беременных (n=29)	ПЭ (n=30)	ГАГ (n=17)
Сутки				
АДс мм рт. ст.	115.00 ± 1.29	111.06 ± 1,55	123.86 ± 1,47*×	123.37 ± 2.92*×
АДд мм рт. ст.	72.20 ± 1.75	67.56 ± 0,94*	75.63 ± 1.25×	73.74 ± 2.34×
ЧСС уд/мин	72.08 ± 1.01	81.67 ± 1.61*	82.73 ± 1.42*	85.02 ± 1.88*
День				
АДс мм рт. ст.	120.75 ± 1.73	114.91 ± 1.63 *	126.86 ± 1.53*×	127.70 ± 2.83*×
АДд мм рт. ст.	75.86 ± 2.02	70.76 ± 0.99*	78.11 ± 1.31×	77.16 ± 2.36×
ЧСС уд/мин	74.61 ± 1.39	84.86 ± 1.57*	85.25 ± 1.37*	88.39 ± 1.88*

Показатель	Группа Контроля (n=15)	Отёки беременных (n=29)	ПЭ (n=30)	ГАГ (n=17)
Ночь				
АДс мм рт. ст.	95.28 ± 2.19	103.10 ± 1.76*	117.66 ± 1.89*х	114.44 ± 3.50*х
АДд мм рт. ст.	57.85 ± 1.03	60.94 ± 1.21	70.51 ± 1.48*х	66.69 ± 2.57*
ЧСС уд/мин	62,29 ± 3.47	75.07 ± 1,91*	77.53 ± 1.73*	77.40 ± 1.87*
ЦИ				
АДс мм рт. ст.	1.27 ± 0.04	1.06 ± 0.01*	1.02 ± 0.02 *	1.06 ± 0.02*
АДд мм рт. ст.	1.31 ± 0.03	1.12 ± 0.02 *	1.06 ± 0.02 *х	1.11 ± 0.02*
ЧСС уд/мин	1.22 ± 0.08	1.07 ± 0.02 *	1.05 ± 0.02 х	1.10 ± 0.02
СТАД (АДд/АДс)				
АД сут	0.62	0.61	0.61	0.59
АД день	0.63	0.62	0.62	0.60
АД ночь	0.61	0.59	0.59	0.58

Тот факт, что регуляция центральной гемодинамики при беременности осуществляется под влиянием формирующегося при беременности гемодинамического аллостаза, а не в рамках гомеостаза, подтверждают данные табл. 2. К показателям, позволяющим визуализировать гемодинамический аллостаз, можно отнести данные, полученные при нелинейном анализе суточной динамики АД и ЧСС (табл. 2) в виде изменения уровня мезора, снижения магнитуды, снижения % ритма, снижение размаха колебаний. Все эти показатели говорят о снижении адаптационной способности сердечно-сосудистой системы при патологии беременности вне зависимости от наличия или отсутствия повышенного АД. Кроме того, для доказательства данного положения нами были проанализированы различия между показателями гемодинамики в сопоставлении с группой контроля: по данным табл. 1 гемодинамика пациенток с ПЭ отличалась от группы контроля по 9 из 12 показателей, а гемодинамика пациенток с отёками – по 10 из 12 (исключая

показатели СТАД). Пациентки с ГАГ отличались от группы контроля по 9 из 12 изучаемых показателей. По данным табл. 2 у пациенток с ПЭ, согласно результатам нелинейного анализа ритма, 11 из 12 показателей достоверно отличались от группы контроля, в группе пациенток с отёками беременных – по 9 показателям из 12. Пациентки с ГАГ статистически достоверно отличаются от группы контроля по 7 из 12 показателей, от группы с отёками – по 3 из 12 показателей. Как и ПЭ от ГАГ достоверно отличается лишь по 3 показателям из 12.

**Таблица 2.**

**Показатели 24-часового профиля АД и ЧСС пациенток с ПЭ, ГАГ и отёками беременных (метод нелинейного анализа ритма,  $M \pm m$ )**

Показатели гемодинамики	Группа контроля	Отёки беременных	ПЭ	ГАГ
<b>Мезор</b>				
АДс	112 ± 1,00	110,97 ± 1,55	123,84±1.47*×	123,19± 2,93* ×
АДд	69,88 ± 1,52	67,51 ± 0,95	75,58 ± 1,25*×	73,62 ± 2,35×
ЧСС	70,69 ± 1,05	81,60 ± 1,62*	82,73 ± 1,42*	84,91 ± 1.90*
<b>Магнитуда</b>				
АДс	18,53 ± 1,60	14,08 ± 1,42*	13,44 ± 1,05*	16,01 ± 1,28*
АДд	15,15 ± 0,95	10,78 ± 1,11*	9,65 ± 0,77*	14,11±1,13×**
ЧСС	14,21 ± 0,90	14,18 ± 2,49	11,5 ± 1,14	12,20±0,97
<b>% ритма</b>				
АДс	61,26 ± 3,96	33,59 ± 3,14*	33,23 ± 3,05*	38,02 ± 3,14*
АДд	50,07 ± 2,77	27,90 ± 2,13*	27,15 ± 2,35*	33,82 ± 2,75*
ЧСС	55,65 ± 5,83	41,12 ± 4,08*	35,57 ± 3,31*	39,84 ± 4,54*
<b>Размах</b>				
АДс	44,77 ± 4,34	29,43 ± 2,68*	27,51 ± 2,04*	34,59 ± 2,59**
АДд	34,19 ± 2,2	22,85 ± 1,96*	19,89 ± 1,59*	28,47 ± 2,10**
ЧСС	31,87 ± 2,61	23,00 ± 1,93*	22,6 ± 1,97*	24,76 ± 1,73*

*Примечание: здесь и в 2 \* – данные, достоверно отличающиеся от группы контроля, × – данные, достоверно отличающиеся от группы пациенток с отёками беременных, \*\* – данные достоверно отличаются от группы ПЭ при  $p \leq 0.05$ .*

Данные таблиц 3 и 5 позволяют уточнить механизм формирования аллостатической гемодинамической нагрузки, отражаемой показателями: нагрузка давлением и нагрузка временем (табл.3). В ее основе лежит изменение ночного профиля АД, максимально выраженного у пациенток с ПЭ. Причем ЦИ менее единицы по всем трем показателям ( АДс, АДд и ЧСС) наблюдался достоверно чаще у пациенток с ПЭ по сравнению с группой пациенток с ГАГ и отеками беременных (табл. 5). Однако нагрузка давлением была выше у пациенток с ГАГ (нагрузка площадью (табл. 3).

**Таблица 3.**

**Суточный профиль АД и нагрузка давлением**

Показатель	контроль n=15	Отёки беременных n=29	ПЭ n=30	ГАГ n=17
<b>Диппер%</b>	60	51,72	30*	23,53*
<b>Нон-диппер%</b>	33,3	41,38	60	52,94
<b>Овер-диппер%</b>	0	3,45	10	17,65
<b>Найт-пиккер%</b>	6,7	3,45	10	5,88
Нагрузка давлением – время (%)	13,13±3,76	14,15±2,18	34,7±3,62	37,8±5,80
Нагрузка давлением – площадь (%)	1,67±0,49	1,78±0,31	4,41±0,84	7,56±2,24*

*Примечание: \* – данные, достоверно отличающиеся от группы контроля, × – данные, достоверно отличающиеся от группы пациенток с отёками беременных при  $p \leq 0.05$ .*

При сопоставлении особенностей изменения корреляционных связей между показателями гемодинамики в группах пациенток с беременностью можно обратить внимание на однонаправленный характер их изменения (табл. 5), что также подтверждает теорию об аллостатическом механизме регулирования гемодинамики при беременности у пациенток с ПЭ, ГАГ и у пациенток с отёками беременных. Отмечается значительное снижение (для группы ПЭ) и практическое исчезновение (для группы пациенток с отёками беременных) корреляционных связей между ЧСС и АД, присутствующих в норме [Чиби́сов С.М., 2001]. Этот факт позволяет предполагать наличие разных регуляторных воздействий, формирующих динамику изменений АД и



ЧСС при беременности. При ГАГ снижение уровня корреляционных связей была нарушена в меньшей степени, что может свидетельствовать о несколько иных патогенетических механизмах формирования АГ при данной форме гипертензивных расстройств у беременных.

**Таблица 4.**

**Коэффициенты корреляции (r) Пирсона между показателями гемодинамики у пациенток с отёками беременных, ПЭ и ГАГ**

Корреляционная пара	Отёки беременных	ПЭ	ГАГ
<b>Сутки</b>			
АДс – АДд	+ 0,79	+ 0,73	+0,88
АДс – ЧСС	– 0,04	– 0,22	+0,33
АДд – ЧСС	+ 0,04	– 0,14	+0,25
<b>День</b>			
АДс – АДд	+ 0,76	+ 0,74	+0,87
АДс – ЧСС	+ 0,02	– 0,18	+0,39
АДд – ЧСС	+ 0,07	– 0,14	+0,29
<b>Ночь</b>			
АДс – АДд	+ 0,85	+ 0,76	+0,88
АДс – ЧСС	– 0,08	– 0,09	+0,13
АДд – ЧСС	+ 0,08	– 0,03	+0,14

По-видимому, динамика уровня АД зависит от изменения активности белков РААС, а особенности регуляции ЧСС отражают состояние адаптационной симпатикотонии, о чём свидетельствует повышение уровня мезора по ЧСС в обеих группах по сравнению со средней величиной и процент пациенток без ночного снижения ЧСС (ПЭ – 30%, отеки –13,8%). Причём при развитии отёков у беременных суточный ритм регуляции ЧСС на 67% формируется ультрадианным ритмом (6-4 часа), что связано по большей части с динамикой суточных колебаний электролитов [Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., 2017].

Отличия в группах пациенток с ГАГ, ПЭ и пациенток с отёками беременных, не выявляемые при анализе средних значений, можно обнаружить, изучив долю пациенток с изменёнными уровнями регуляции суточного АД и ЧСС (табл. 5). В группе ПЭ достоверно более часто встречались пациентки с уровнем суточного АД выше 120/80 мм рт.ст. и

достоверно чаще наблюдалось снижение ЦИ по всем трём изучаемым показателям. Если рассматривать полученные данные с этой позиции, то можно сказать, что пациентки, имеющие только отёки беременных, обладают меньшей степенью нарушения адаптационных ответов сердечно-сосудистой системы.

**Таблица 5.**

**Доля пациенток в группах с измененными показателями центральной гемодинамики в течение суток и уровень ИАН**

% пациенток в группе	Контроль	Отёки беременных	ПЭ	ГАГ
АДс $\geq$ 120мм рт.ст	14	13,7	70* ×	58,8 *×
АДд $\geq$ 80мм рт.ст	4,2	3,4	30* ×	23,5 *×
ЧСС $\geq$ 80 уд/мин	58	60	63,3	64,7
ЦИ $\leq$ 1 по 3-м показателям (АДс, АДд и ЧСС) одновременно	13,3	10,7	23,33*	11,7
<b>Баллы ИАН</b>				
0	41.67	27.59	0	0
1	58.33	58.62	6.67	17.65
2	0	13.79	26.67	29.41
3	0	0	<b>53.33</b>	<b>52.94</b>
4	0	0	13.33	0

*Примечание:* \* – данные, достоверно отличающиеся от группы контроля, × – данные, достоверно отличающиеся от группы пациенток с отёками беременных при  $p \leq 0.05$ .

Снижение ЦИ по всем трём изучаемым показателям гемодинамики свидетельствует о нарушении регуляции центральной гемодинамики преимущественно в ночное время, что расценено нами как проявление симпатикотонии и позволило провести расчет ИАН (индекс аллостатической нагрузки) как отражения постстрессорной реакции на организм (табл. 5). Следует отметить, что при ПЭ при достоверном повышении процента пациенток с изменением ЦИ по трем показателям менее единицы отмечено нарастание ИАН до 4 баллов. При ГАГ так же отмечено нарастание ИАН до 3 баллов, но его рост не обусловлен постстрессорной реакцией, а по полученным

данным генетического анализа полиморфизма гена *ACE*, может быть обусловлен увеличением доли пациенток с генотипом *ID/DD*, способного приводить к повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [М.А. Dijk, 2000]. Этот вывод подтверждается тем, что при данном полиморфизме увеличен процент времени и величина площади под кривой в течение суток, когда зарегистрировано повышенное АД у пациенток с ГАГ (табл. 6). Незначительные изменения ИАН при отеках беременных, на наш взгляд, связаны с тем, что для верификации водно-солевого аллостаза при данных изменениях необходимы другие биомаркеры.

Таким образом, анализ гемодинамических особенностей реализации суточной динамики АД у беременных позволяет утверждать, что АГ у данных пациенток формируется в рамках гемодинамического аллостаза. Максимальная аллостатическая нагрузка определяется в группе пациенток с ПЭ (максимальный процент пациенток с измененным АД и ИАН, несмотря на проводимую терапию). В связи с этим закономерно возникает вопрос о влиянии полиморфных маркеров изучаемых генов как на величину АД, так и на показатели, отражающие аллостатическую нагрузку, формирующуюся при повышенном АД. Полученные данные представлены в табл. 6.

## 2. Особенности формирования гипертензивных расстройств у беременных в зависимости от наличия полиморфных маркеров изучаемых генов.

Следует отметить, что полиморфные маркеры генов РААС оказывали влияние как на величину АД (полиморфизм гена *AGT*), так и на нагрузку временем и площадью (полиморфизмы генов *ACE*, *AGTR1*) при ПЭ.

Таблица 6.

### Сравнительный клинико-генетический анализ течения АГ, развивающейся в рамках ПЭ и в рамках ГАГ (часть 1).

Признак		ПЭ		ГАГ	
<i>AGT M235T</i>					
Признак	Признак	М/М(n=8)	М/Т+Т/Т (n=22)	М/М (n=6)	М/Т+Т/Т(n=11)
Общ	АДс	118,83±2,0	125,69±1,72*	121,43±6,52	124,42±3,03
Днев	АДс	122,05±2,57	128,62±1,75*	125,47±6,26	128,91±2,96
Ночь	АДс	112,19±1,7	119,66±2,38*	125,47±6,26	128,91±2,96
Мезор	АДс	118,87±2,0	125,65±1,73*	121,27±6,55	124,23±3,03
Нагр. вр. День	Сист	11,64±2,88	21,85±3,43*	34,57±12,23	21,29±5,80

	Диаст	6,56±1,69	21,96±4,74*	29,40±12,34	11,25±3,24
Нагр. врем. Ночь	Сист	16,13±5,78	36,98±7,44*	21,95±15,44	26,41±11,38
	Диаст	5,65±2,19	22,42±5,91*	2,20±1,28	0,39±0,28
Нагр.S ОБЩ	Сист	2,65±0,61	5,05±1,10	12,92±5,64	4,65±1,16
	Диаст	2,01±0,45	4,55±1,03*	10,10±4,24	2,76±0,67
Нагр.S День	Сист	1,30±0,39	2,87±0,97	4,88±1,96	2,36±0,73
	Диаст	0,49±0,15	2,10±0,54*	4,62±1,71	1,23±0,39
Нагр.S Ночь	Сист	0,96±0,42	4,76±1,54*	4,10±3,23	3,70±2,05
	Диаст	0,24±0,16	3,19±1,97	2,20±1,28	0,39±0,28
<i>ACE I/D</i>					
		I/I (n=8)	I/D+D/D (n=22)	I/I (n=4)	I/D+D/D (n=13)
Ночь	АДс	118,56±3,89	117,34±2,20	106,52±3,18	116,88±4,30
	АДд	71,76±2,15	70,06±1,88	59,20±3,38	69±2,97
	ЧСС	83,74±3,24	75,28±1,86*	78,39±5,43	77,10±1,95
Ритмы 12ч (%)					
	АДс	62.5	40.91	25	69.23
	АДд	62.5	40.91	50	30.77
	ЧСС	12.5	<b>50*</b>	25	53.85
Биохимия	Мочевая кислота (мкмоль /л)	330,36±4,1	263,72±15,43*	162,75±4,27	189,64±19,97
Нагр. врем. Ночь	Сист	7,89±4,21	39,97±7,05*	1,55±1,55	32±10,92*
	Диаст	3,75±1,79	23,11±5,82*	1,88±1,88	15,55±6,59*
Нагр. S Ночь	Сист	1,14±0,73	4,70±1,53*	0,10±0,10	4,99±2,12*
	Диаст	0,50±0,36	3,09±1,98	0,05±0,05	1,33±0,65
<i>AGTRI</i>					
		A/A(n=7 )	A/T+T/T (n=23)	A/A (n= 2)	A/T+T/T (n= 15)
Общ.	Диаст	81,35±1,72	73,32±2,01*	74,96±2,39	72±4,73
Ночь	Диаст	75,67±2,24	68,63±2,4*	67,11±2,91	66,09±4,96
Мезор	Диаст	81,31±1,72	73,24±2,01*	74,81±2,41	71,93±4,74

Сопутствующие	Отечность (% пациентов)	63.64	100	90	85,71
Нагр. врем. Общ.	Диаст.	51,71±7,39	28,34±7,49*	31,23±6,40	29,31±11,60

Примечание: \* – данные, достоверно отличающиеся от гетерозигот той же группы при  $p \leq 0.05$ .

При ГАГ выявлено влияние только полиморфизма гена *ACE* на нагрузку временем и давлением. Полиморфизм гена *FTO* генотип *A/A* оказал при ПЭ влияние на частоту формирования ожирения. При этом ни при ПЭ, ни при ГАГ не выявлены достоверные отличия по частоте встречаемости полиморфных маркеров генов, регулирующих активность РААС. Основные отличия от группы сравнения наблюдались в виде снижения частоты генотипа *A1A2* по гену *ITGB3* для группы ПЭ и повышения встречаемости гетерозиготного генотипа *AT* по гену *FTO* и *A1A2* по гену *ITGB3* для группы ГАГ. Следует отметить, что по генотипам гена *ITGB3* изменение частот при ПЭ и ГАГ носили разнонаправленный характер (табл. 7).

**Таблица 7.**

**Частота полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы, *ITGB3*, *FTO***

Генотипы и аллели	Группа ГАГ (n=17)	Группа ПЭ (n=30)	Группа отеки (n=30)	Группа сравнения (n=30)
<b>Ген <i>ITGB3</i></b>				
<i>A1A1</i>	0.47*	0.84 <sup>+</sup>	0,48*	0.74
<i>A1A2</i>	0.47*	0.16* <sup>+</sup>	0,52*	0.23
<i>A2A2</i>	0.06	0	0	0.03
<i>A1</i>	0.71 <sup>+</sup>	0.92	0,74 <sup>+</sup>	0.87
<i>A2</i>	0.29	0.08 <sup>+</sup>	0,26	0.13
<b>Ген <i>FTO</i></b>				
<i>TT</i>	0.11	0.10	0,17	0.14

<i>AT</i>	0.71*	0.70*	0,66	0.48
<i>AA</i>	0.18*	0.20	0,17*	0.38
<i>A</i>	0.53	0.55	0,50	0.62
<i>T</i>	0.47	0.45	0,50	0.38

Примечание: \* $p \leq 0.05$  по сравнению с контрольной группой, + $p \leq 0.05$  по сравнению с группой ГАГ и ПЭ

Следует также отметить, что пациентки с отеками беременных имели достоверные отличия от группы сравнения по частоте генотипа *AA* гена *FTO*, генотипа *A1/A2* гена *ITGB3*.

Для уточнения возможной причины отсутствия нарастания частоты полиморфных аллелей РААС у пациенток с гипертензивными расстройствами и учитывая данные литературы о влиянии полиморфизма генов РААС на эффективность проводимой гипотензивной терапии [Зотова Т.Ю. и др., 2016], нами был проведен анализ на наличие или отсутствие генетической однородности геномов пациенток с ПЭ в зависимости от ответа на проводимую терапию и наличия или отсутствия метаболических нарушений. Полученные данные представлены в табл. 8.

**Таблица 8.**

**Сравнение частот полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1*, *ACE*, *ITGB3*, *FTO* у пациенток с ПЭ в зависимости от ответа на гипотензивную терапию и наличия метаболических нарушений (кетоз)**

Генотипы генов	ПЭ со снижением АД n=10	ПЭ без снижения АД n=20	$p \leq 0,1$	Группа сравнения n=30	ПЭ с кетозом n=14	ПЭ без кетоза n=16	$p \leq 0,1$
<b>Ген <i>AGT</i></b>							
MM	0,40	0,20	НД	0,334	0,286	0,313	НД
MT	0,30	0,55**	<b>0,09</b>	0,333	0,50	0,437	НД
TT	0,30	0,25	НД	0,333	0,214	0,25	НД
аллель T	0,45	0,53	НД	0,50	0,46	0,47	НД
<b>Ген <i>AGTR1</i></b>							
AA	0,80**	0,55	<b>0,08</b>	0,566	0,571	0,688	НД
AC	0,20	0,40	НД	0,333	0,429	0,25***	<b>0,087</b>



СС	0	0,5*	<b>0,012</b>	0,10	0	0,062***	0,1
Аллель С	0,10	0,25	НД	0,29	0,21	0,19	НД
<b>Ген ACE</b>							
II	0,30	0,25	НД	0,40	0,357	0,25	НД
ID	0,50	0,45	НД	0,30	0,357	0,50	НД
DD	0,20	0,30	НД	0,30	0,286	0,25	НД
Аллель D	0,55	0,525	НД	0,45	0,46	0,50	НД
<b>Ген ITGB3</b>							
A1A1	0,90	0,80	НД	0,733	0,786	0,875	НД
A1A2	0,10	0,20	НД	0,234	0,214	0,125	НД
A2A2	0	0	НД	0,333	0	0	НД
Аллель A2	0,5	0,10	НД	0,13	0,107	0,125	НД
<b>Ген FTO</b>							
AA	0,20	0,25	НД	0,40	0,143 *	0,25	<b>0,03</b>
AT	0,70	0,65	НД	0,466	0,643	0,75	НД
TT	0,10	0,10	НД	0,133	0,214*	0	<b>0,006</b>
Аллель A	0,45	0,425	НД	0,38	0,535	0,75	НД

*Примечание: \* – данные, достоверно отличающиеся от группы контроля, xx – данные, достоверно отличающиеся от группы контроля при  $p \leq 0.1$ , x – данные, достоверно отличающиеся от группы пациенток с кетозом, \*\* – данные достоверно отличаются от группы ПЭ без снижения АД, \*\*\* – данные достоверно отличаются от группы ПЭ без кетоза при  $p \leq 0.05$ .*

Несмотря на малочисленность изучаемых подгрупп, по генам *AGT*, *AGTR1* и *FTO*, получены достоверные отличия, но с различной степенью достоверности (от 90 до 95%). Так, у пациенток с ПЭ без адекватного ответа на гипотензивную терапию достоверно чаще встречались генотипы *MT* по гену *AGT* ( $p=0,09$ ) и *CC* по гену *AGTR1* ( $p=0,012$ ), в то время как при положительном ответе на проводимую терапию был более характерен гомозиготный генотип *AA* по гену *AGTR1* ( $p=0,06$ ). У пациенток с кетозом достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречался гомозиготный генотип по аллелю *T* гена *FTO*. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетической неоднородности генотипов пациенток с ПЭ, что следует учитывать при

планировании исследований по изучению частот полиморфизмов генов при данном виде патологии беременности.

С целью обсуждения имеющихся в литературе данных о возможности пролонгации АГ в послеродовом периоде нами был проведен анализ ассоциаций изучаемых генов на основе их сочетаний.

**Таблица 9.**

**Сочетание генотипов гена ACE с полиморфными маркерами генов AGT, AGTR1, ITGB3, FTO при беременности**

Генотип/подгруппа n=77	ACE И/И	ACE I/D+D/D
<b>Ген AGT генотип MM</b>		
Группа сравнения (n=30)	3 (10%)	7 (23%)
ГАГ (n=17)	1 (6%)	5 (29%)
ПЭ (n=30)	4 (13%)	5 (17%)
<b>Ген AGT генотип MT+TT</b>		
Группа сравнения(n=30)	9 (30%)	<b><u>11 (37%)</u></b>
ГАГ (n=17)	3 (15%)	<b><u>9 (53%)</u></b>
ПЭ (n=30)	6 (20%)	<b><u>15 (50%)</u></b>
<b>Ген ITGB3 генотип A1A1</b>		
Группа сравнения (n=30)	7 (23%)	<b><u>15 (50%)</u></b>
ГАГ (n=17)	1 (10%)	<b><u>7 (41%)</u></b>
ПЭ (n=30)	7 (23%)	<b><u>18 (60%)</u></b>
<b>Ген ITGB3 генотип A1A2+A2A2</b>		
Группа сравнения (n=30)	5 (17%)	3 (10%)
ГАГ (n=17)	3 (18%)	6 (35%)
ПЭ (n=30)	3 (10%)	2 (7%)
<b>Ген FTO генотип AA</b>		
Группа сравнения (n=30)	6 (20%)	5 (17%)
ГАГ (n=17)	0	3 (18%)
ПЭ (n=30)	0	6 (20%)

<i>Ген FTO генотип AT+TT</i>		
Группа сравнения (n=30)	5 (17%)	<b><u>14 (46%)</u></b>
ГАГ (n=17)	4 (25%)	<b><u>10 (59%)</u></b>
ПЭ (n=30)	9 (30%)	<b><u>15 (50%)</u></b>

При данном анализе частот сочетаний генов на основе полиморфизма *ACE* (табл. 9) устойчивых ассоциаций не отмечено только для генотипов гена *AGTR1*. Во всех остальных комбинациях генотип *ID+DD* гена *ACE* имеет ассоциации: с генотипом *MT+TT* гена *AGT*; с генотипом *A1/A1* гена *ITGB3*; с генотипом *AT+TT* гена *FTO* (попарно). При этом формирование патологии беременности не приводит к развитию новых ассоциаций, а, как правило, усиливает имеющиеся. Если обсуждать вопрос о возможности пролонгации АД в послеродовом периоде, то здесь можно выделить генотип *AT+TT* гена *FTO* в сочетании с генотипом *ID+DD* гена *ACE*, так как у пациенток с наличием аллеля *A* гена *FTO* достоверно чаще (71,43%) в период беременность развивается ожирение, которое в дальнейшем может стать фактором формирования АГ в послеродовом периоде.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Однонаправленные изменения центральной суточной гемодинамики, обнаруженные на основе линейного и нелинейного анализа ритма у пациенток с гипертензивными расстройствами в виде преэклампсии и гестационной АГ и без них (группа с отеками), в сравнении с группой контроля, свидетельствующие о значительном снижении адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы, позволяет утверждать, что при беременности формируется состояние гемодинамического аллостаза, в рамках которого происходит реализация АГ.

2. В качестве показателей, позволяющих оценивать гемодинамический аллостаз при беременности, могут быть использованы параметры нелинейного анализа в виде мезора, магнитуды, % ритма, размаха колебаний, характера корреляционных связей между АД и ЧСС, которые были значительно изменены у пациенток с ПЭ.

3. При оценке аллостатической нагрузки на сердечно-сосудистую систему за счет повышения АД необходим анализ изменения характера ночного снижения АД, которое отмечено у 53% пациенток с ГАГ и у 63% пациенток с ПЭ, ЦИ по трем показателям (АДс, АДд, ЧСС), проведения оценки нагрузки временем и площадью (%) при анализе суточной динамики АД.

4. Характер аллостатической нагрузки зависит от полиморфизма

изучаемых генов: при ПЭ – это гены *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, при ГАГ – это ген *ACE*. Максимальная аллостатическая нагрузка, согласно значениям индекса аллостатической нагрузки, наблюдается при ПЭ.

5. Для пациенток с ПЭ характерна генетическая неоднородность генотипов, которая ассоциирована с ответом на характер проводимой гипотензивной терапии и наличия метаболических нарушений (кетоз), что необходимо учитывать при поиске генетических маркеров данной патологии беременности.

6. Сравнительный анализ частот полиморфных маркеров генов *ITGB3*, *FTO* позволил выявить достоверные отличия в изучаемых группах с ПЭ и ГАГ по сравнению с группой пациенток с нормально протекающей беременностью. Однако группы пациенток с ПЭ и ГАГ отличались по частотным характеристикам гена *ITGB3*. По частоте полиморфизма гена *FTO* эти изменения носили однонаправленный характер. Пациентки группы с отеками беременных также достоверно отличались от группы сравнения по частотам генов *ITGB3*, *FTO*.

7. У пациенток с нормально протекающей беременностью и у пациенток с ПЭ и ГАГ отмечены значимые ассоциации генов между генотипом гена *ACE* (*ID+DD*) с генотипами гена *FTO* (*AT+TT*), *ITGB3* (*A1/A1*), *AGT* (*MT+TT*) (попарно). При развитии патологии беременности в виде ПЭ и ГАГ отмечено нарастание частот данных ассоциаций, что позволяет говорить о синдромальном характере развивающейся АГ у пациенток.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате исследования выделены дополнительные критерии, необходимые для определения тактики ведения и подбора терапии беременных пациенток с гипертензивными расстройствами. Подтверждено нарушение ЦИ в виде снижения его показателя в группах ПЭ, ГАГ и отеков беременных в отличие от группы контроля, что может быть использовано для разработки прогностических критериев для выделения групп риска развития гипертензивных расстройств при беременности. Анализ частот встречаемости полиморфных вариантов изучаемых генов подтвердил синдромальный характер развивающейся гипертензии, так как генетические популяционные маркеры АГ по системе РААС не были повышены. ПЭ и ГАГ генетически отличаются по частоте полиморфизма гена *ITGB3*, что может быть использовано для прогнозирования развития той или иной формы гипертензивных расстройств. Проведенный анализ ассоциации генов на основе генотипа *ID+DD* гена *ACE* позволяет предполагать существование механизма пролонгации АГ в послеродовом периоде за счет ожирения, частота которого повышена у пациенток при наличии в геноме пациенток аллеля А гена *FTO*.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выполненное исследование демонстрирует возможности дальнейшего изучения патогенеза гипертензивных расстройств беременных в рамках формирующегося понятия гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм при ПЭ и ГАГ, формирование которой имеют различные патогенетические основы. Кроме того, представляются закономерными дальнейшие исследования влияния ассоциации генов RAAS, *ITGB3* и гена *FTO* на механизмы развития АГ при ПЭ и ГАГ. Исследования динамики циркадианного индекса для показателей суточной гемодинамики у беременных позволит установить дополнительные критерии для превентивного определения групп риска формирования аллостатической нагрузки при беременности.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зотова Т.Ю., Благонравов М.Л., Лапаев Н.Н., Денисова А.П. Состояние гемодинамического аллостаза на фоне преэклампсии у беременных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Том 165. – № 4. – С. 428-433.
2. Lapaev N.N., Ahmed A.A., Azova M.M., Gigani O.O., Gigani O.B., Aghajanyan A.V., Syatkin S.P. Prevalence of DNMT3B-149 C>>T and SYCP3 T657C polymorphisms among Russian women // FEBS Open Bio. – 2018. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 113.
3. Зотова Т.Ю., Лапаев Н.Н., Азова М.М., Благонравов М.Л., Гигани О.О., Аит Аисса А., Денисова А.П. Распределение полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы (ACE, AGT, AGTR1), *ITGB3* и *FTO* у беременных с гипертензивными расстройствами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Том 167. – № 1. – С. 81-85.

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия;

ИАН – Индекс аллостатической нагрузки;

ИМТ – индекс массы тела;

ПЭ – преэклампсия;

ГАГ – гестационная АГ;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РААС – ренин-ангиотензин-альдестероновая система;  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;  
*ACE* – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент;  
*AGT* – ген, кодирующий ангиотензиноген;  
*AGTR1* – ген, кодирующий рецептор к ангиотензину II 1-го типа;  
*ITGB3* – ген, кодирующий интегрин- бета- 3;  
*FTO* – ген, ответственный за развитие ожирения.

## РЕЗЮМЕ

**кандидатской диссертации Лапаева Никиты Николаевича «Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при гипертензивных расстройствах беременных реализуемые на фоне наличия полиморфных маркеров генов РААС (*ACE, AGTR1, AGT, ITGB3, FTO*)»**

В ходе проведенного исследования изучались особенности механизмов формирования повышенного артериального давления у беременных с наличием гипертензивных расстройств как проявления патологии беременности. Исследование было проведено на пациентах, разделенных на 5 групп, включающих пациенток с преэклампсией (ПЭ), пациенток с отеками беременных (О), пациенток с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ), а также группу генетического сравнения (группа беременных без патологии беременных) и группу гемодинамического контроля (группа здоровых). Пациенткам было проведено суточное мониторирование артериального давления, данные которого обрабатывались методами линейного и нелинейного анализов, а также проводилось генотипирование по выявлению полиморфных маркеров генов РААС (*ACE, AGTR1, AGT*), генов *ITGB3(A1/A2)* и *FTO(A/T)*. Было выявлено, что формирование гипертензивных расстройств у беременных происходит на фоне гемодинамического аллостаза, реализуемого в виде снижения адаптационных способностей сердечно-сосудистой системы (результаты нелинейного анализа суточной динамики АД). Так же в проведенном исследовании установлено, что характер аллостатической нагрузки АД на сердечно-сосудистую систему беременных зависит от полиморфизма изучаемых генов РААС: при ПЭ - это полиморфизмы генов *ACE(I/D)*, *AGT(M/T)*, *AGTR1(A/C)* при ГАГ- это полиморфизм гена *ACE (I/D)*.



## Abstract

**of the PhD thesis prepared by Nikita N. Lapaev "Pathogenetic features of daily blood pressure dynamics in hypertensive disorders during pregnancy in the presence of polymorphic markers of the RAAS genes (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), *ITGB3*, *FTO*"**

In the course of the study mechanisms of increased blood pressure in pregnant women with hypertensive disorders as manifestations of pregnancy pathology were studied. Patients were divided into 5 groups, including patients with preeclampsia, patients with edema during pregnancy, patients with gestational hypertension and a group of genetic comparisons (group of pregnant women without pathology during pregnancy) and a control group (healthy individuals). Patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, the data were processed using linear and non-linear analysis. Genotyping was performed to identify polymorphic markers of the RAAS genes (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), *ITGB3* genes (A1/A2) and *FTO* (A/T). It was found that the formation of hypertensive disorders in pregnant women occurs against the background of hemodynamic allostasis, realized in the form of a decrease in the adaptive abilities of the cardiovascular system (results of a nonlinear analysis of the daily dynamics of blood pressure). The study also showed that the nature of the allostatic load of blood pressure on the cardiovascular system of pregnant women depends on the polymorphism of the studied RAAS genes: in case of preeclampsia these are polymorphisms of the *ACE* (I/D), *AGT* (M/T), *AGTR1* (A/C) genes and it is GAH it is a polymorphism of the *ACE* gene (I/D).