

**Денисова Анна Петровна**

**ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ  
РААС (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3 И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**14.03.03 - патологическая физиология**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва -2016**

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Зотова Татьяна Юрьевна**

Официальные оппоненты:

**Рябыкина Галина Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Отдела новых методов диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ

**Филиппова Тамара Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

Ведущая организация:

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

Защита диссертации состоится «22» декабря 2016 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 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.203.06

доктор биологических наук, доцент

М.М. Азова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** С момента выделения артериальной гипертензии (АГ) как самостоятельной нозологии активно исследуются предикторы развития артериальной гипертензии, одними из которых являются повышенный уровень показателей холестерина спектра, нарушения углеводного и жирового обмена. Кроме того, с учетом мультифакториальности АГ как заболевания, изучаются все возможные причины развития АГ, в том числе и наследственные. [Мартынов А.И. и др., 2002; Rahmouni K. et al., 2005]. К числу генетических маркеров АГ отнесены полиморфизмы генов ренин- ангиотензин- альдостероновой и симпатoadреналовой системы, гены, ответственные за функции эндотелия [Lifton R.P. et al., 2001; Naber C.K. et al., 2004]. Вместе с тем отмечается неоднозначность результатов исследований влияния полиморфизма генов на возникновение, течение, осложнения АГ. А противоречивые заключения о возможной связи поражения органов- мишеней и уровня ответа на лечение в зависимости от генетической предрасположенности свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения [Чистяков Д.А. и др., 2001; Henskens L.H. et al., 2003].

Развитие артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома (МС) является одной из актуальных проблем современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости данной патологии в будущем [Бирюкова Е.В. и др., 2007] и возрастанием доли смертности от сердечно- сосудистой патологии [ВНОК, 2009]. Необходимо отметить неуклонный рост распространенности МС среди населения, который составляет 20-30% ежегодно [ВНОК, 2009]. В России 21% обследованных пациентов в возрасте от 30 до 69 лет имеют МС [Мамедов М., 2007]. Согласно современным представлениям, возникающие при МС за счет ожирения гемодинамическая перегрузка сосудов, в сочетании с гиперактивацией РААС и симпатической нервной системы способствуют снижению выброса оксида азота (NO) и формированию эндотелиальной дисфункции. В то время как эндотелиальная дисфункция сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий как у пожилых людей, так и у лиц средних лет с низким риском развития сердечно-сосудистой патологии [Gokce N. et al., 2003; Yeboah J. et al., 2008], что несомненно делает актуальным изучение предикторов развития и возможной профилактики метаболического синдрома. Большое внимание в настоящее время придается выявлению генетической предрасположенности МС и прогнозированию его осложнений с использованием генетических маркеров [Айламазян Э.К. и др., 2009; Jin T. et al., 2008]. Известно большое количество генных полиморфизмов, определяющих отдельные компоненты МС [Grant S.F. et al., 2006; Walley A.J. et al., 2006], но вопрос о роли генной предрасположенности в формировании МС требует комплексного подхода и дальнейшего изучения.

Кроме того, существует необходимость обширного поиска генетических маркеров МС, что определяется неоднородностью МС как нозологической единицы. По определению ВОЗ (1998г.) МС представляет собой симптомокомплекс,

формирующийся из висцерального ожирения, нарушений углеводного обмена, АГ, нарушений жирового обмена [Чазова И.Е. и др., 2002]. Помимо групп генов-кандидатов, определяющих артериальную гипертензию, нельзя забывать и о генах, определяющих повышенные уровни глюкозы, гены ответственные за обмен липидов и развитие ожирения [Белоцерковцева Л.Д. и др., 2010]. Существование патогенетических связей между регулированием углеводного обмена, артериального давления и формированием тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции, объединяющих данные виды патологии, делает актуальным исследование по изучению полиморфизма генов, регулирующих активность ангиотензиновой системы и особенности агрегации тромбоцитов. Ген *AGTR1* кодирует белок – рецептор 1-го типа к ангиотензину II. В настоящее время активно изучается полиморфизм *A1166C*, приводящий к замене аденина (А) на цитозин (С) в 1166 положении гена. Доказано влияние мутации в данном положении нуклеотидной последовательности на изменение функциональной активности рецептора и ангиотензина II [Колесникова Л.И. и др., 2011]. Определенный интерес также вызывает мутация *T1567C* в гене *ITGB3*. В результате такой замены меняются свойства белка GP3a, в котором аминокислота лейцин замещается на пролин в позиции 33 (Leu33Pro). Традиционно такой полиморфизм на уровне аллелей обозначается как *A1/A2*. Нарастание частоты аллеля *A2* наблюдается при сочетании ИБС с артериальной гипертензией [Мяндина Г.И., 2014], однако, практически не используется при анализе АГ. С сердечно-сосудистой патологией также ассоциирован полиморфизм *M235T* гена ангиотензиногена (*AGT*), обусловленный заменой метионина на треонин в 235 положении. Полиморфный аллель *T* гена *AGT* в генотипе приводит к значительному повышению концентрации ангиотензина в крови, чем объясняется механизм ассоциации этого полиморфизма с формированием АГ [Куликова М.В. и др., 2013]. Делеция *Alu*-последовательности (*ID* полиморфизм) в интроне 16 гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) встречается у 30% населения и рассматривается в качестве генетического фактора предрасположенности к развитию АГ и ее осложнений [Шестакова М.Б. и др., 2011; Kurtz T.W. et al., Pravenec M. et al., 2008]. Актуальность указанной проблемы предполагает необходимость продолжения изучения данной патологии и проведения тщательного анализа с учетом возможностей современных методов диагностики.

Таким образом, выявление возможностей прогнозирования клинического течения и выявления предрасположенности к развитию социально значимых заболеваний для человека является актуальной научной и практической задачей. Исходя из этого, сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время на основании большого количества проведенных крупных исследований, раскрыты многие вопросы о причинах, механизмах развития, хроноструктурных особенностях АГ, которые успешно используются в разработке методов лечения. В связи с большой распространенностью изучаются многие аспекты этиологии и патогенеза МС.

Вместе с тем, остается нераскрытым вопрос о патогенетических механизмах изменения суточной динамики, хроноструктурных особенностях АГ, развивающейся в рамках МС в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов РААС, в ассоциации с практически не изученным в реализации АГ геном *ITGB3* в том числе и при сочетании АГ с метаболическим синдромом.

**Цель исследования.** Изучить хронобиологические, клинические и генетические особенности реализации изолированной гипертензии (АГ) и артериальной гипертензии, развивающейся в рамках метаболического синдрома по данным суточного мониторирования АД (СМАД).

#### **Задачи исследования**

1. Изучить хроноструктуру и суточный профиль показателей гемодинамики (АД и ЧСС) у пациентов с изолированной АГ (группа1) и артериальной гипертензии, развивающейся в рамках метаболического синдрома (группа2);
2. Провести сравнительный анализ клинического течения АГ в анализируемых группах и на его основе выделить особенности реализации АГ у пациентов с метаболическим синдромом;
3. Оценить влияние полиморфных маркеров генов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), *ITGB3* на характер формирования и течения АГ в анализируемых группах;
4. Изучить особенности хроноструктуры и суточного профиля показателей гемодинамики в зависимости от наличия полиморфных маркеров РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) и гена *ITGB3*.

#### **Научная новизна исследования**

1. Впервые проведена оценка совместного влияния полиморфных маркеров генов, регулирующих активность РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) и гена необратимой интеграции тромбоцитов *ITGB3* на особенности реализации АГ у пациентов с метаболическим синдромом;
2. Выявлены клинические особенности течения АГ в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3* в том числе у пациентов с метаболическим синдромом;
3. Высказана гипотеза о возможности одновременного формирования АГ и метаболического синдрома у пациентов, имеющих в своем генотипе аллель *C* гена *AGTR1*.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Изучение условий формирования и клинического течения артериальной гипертензии в условиях инсулинорезистентности позволяет понять механизмы патогенеза данной патологии. Выявлены особенности суточной динамики АД, хроноструктурные особенности клинической реализации АГ. У пациентов с метаболическим синдромом выявлено увеличение частоты полиморфных генотипов генов РААС и гена *ITGB3*. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использовать полиморфизмы генов *AGTR1* (аллель *C*), *AGT* (аллель *T*) для определения возможности развития метаболического синдрома у пациентов с АГ, что необходимо так же учитывать

при подборе адекватной терапии у данных пациентов; наличие устойчивых ассоциаций между генотипами генов РААС и геном *ITGB3*, определяющего особенности необратимой агрегации тромбоцитов, предопределяет необходимость назначения дезагрегантной терапии пациентам с АГ.

**Методология и методы диссертации.** Учитывая тот факт, что АД является предметом гомеостатического регулирования, что является одним из препятствий визуализации различных, в том числе и генетических фактором формирования АГ, нами использовано понятие реализации АГ, как ответной реакции ССС на суточную динамику клеточного метаболизма, модифицируемого ночной инсулинорезистентностью периферических тканей организма и генетическим полиморфизмом изучаемых генов.

**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.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлены особенности реализации АГ у пациентов с метаболическим синдромом, заключающиеся в увеличении доли пациентов с отсутствием адекватного ночного снижения АД, в увеличении степени нагрузки АД, сочетающейся с увеличением дисперсии QT по данным стандартной ЭКГ;
2. Реализация суточной динамики АД осуществляется за счет ассоциации генотипов генов РААС, в которую включен и ген *ITGB3*.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Данное исследование выполнено путем сравнительного анализа между пациентами с изолированной АГ и артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома. Группы были сбалансированы по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам. С целью получения корректных научных данных был использован обширный комплекс методов исследования: теоретический анализ и обобщение специальной литературы, анамнестические, лабораторно-инструментальные методы исследования, введена группа сравнения. Всего обследовалось 57 пациентов. Генетическое исследование выполнено на сертифицированном оборудовании с использованием наборов реагентов НПФ «Литех». Суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений, осмотры пациентов проводили на оборудовании, сертифицированном для каждого вида работ, с наличием сертификата о прохождении заводской проверки и калибровки. Исследование было выполнено при наличии достаточного объема выборки. Использованные методы статистической обработки соответствовали поставленным задачам. Результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на международной научно-практической конференции "Клиническая медицина", 3 сессия (г. Москва, 2015г.), на заседаниях кафедры общей патологии и патологической физиологии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

**Личное участие автора.** Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования. В рамках научной работы проведено обследование 57 пациентов в группах пациентов с изолированной артериальной гипертензией и АГ в рамках МС, а также в группе контроля. Были проанализированы все полученные клинические и лабораторные данные. В соответствии с поставленными целью и задачами автором проведено суточное мониторирование артериального давления всех включенных в исследование пациентов, а также при участии автора выполнялось исследование генетических полиморфизмов генов РААС и гена *ITGB3*, после чего выполнен анализ полученных данных. Объективная оценка результатов научной работы осуществлялась с использованием методов статистического анализа полученных результатов.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2- статьи в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК РФ.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения, представленных в 4 главах, выводов и практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 28 таблицами, 11 рисунками. Библиографический список литературы содержит 214 источников, среди которых 97 отечественных и 117 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**1. Клиническая характеристика исследованных пациентов.** В исследование включены 50 человек с артериальной гипертензией, которые являются пациентами ГП №31 г.Москвы в возрасте от 49 до 79 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. У 25 из них была установлена изолированная АГ, у 25 – артериальная гипертензия развивалась в рамках метаболического синдрома. Кроме того, в исследование были включены 7 пациентов без повышения артериального давления в анамнезе в качестве группы сравнения для проведения анализа СМАД по программе ChronosFit (Германия). Артериальная гипертензия была ранее верифицирована в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013). Метаболический синдром пациентам установлен согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр, 2009 г.) при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных. Основной критерий – центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами. Всем пациентам проведен пероральный тест на определение толерантности к углеводам. Учитывая зависимость течения артериальной гипертензии и метаболического синдрома от пола и возраста, ИМТ, ОТ (окружность талии), все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы

по этим признакам. Количество женщин и мужчин соответственно в двух группах больных было равным (87% и 13% соответственно), средний возраст у пациентов с изолированной АГ составил  $64,40 \pm 1,97$  лет, во второй группе  $64,90 \pm 1,94$  лет. Длительность нарушения углеводного обмена у пациентов с МС составила  $6,5 \pm 1,23$  лет. Больным проводилось клинико-инструментальное обследование, в состав которого входили оценка анамнестических данных, сопутствующей патологии, клинический, биохимический анализ крови. Проведена регистрация ЭКГ в 12 отведениях, выполнено Эхо-КГ. В качестве терапии применялись основные группы препаратов: ингибиторы АПФ или блокаторы РААС,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы  $\text{Ca}^{+2}$  каналов, производные имидазола. Критерием исключения из анализируемых групп являлось наличие сопутствующей патологии, способной изменить характер течения артериальной гипертензии.

**2. Инструментальные методы обследования.** Всем пациентам было проведено 24- часовое непрерывное мониторирование артериального давления (СМАД) суточным монитором ТМ-2430 (A&DCompany, Япония) на фоне проводимой терапии. Данные СМАД были обработаны с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7, ChronosFit (Германия). В зависимости от величины СИ были определены 4 типа суточных кривых АД (диппер, нон-диппер, найт-пикер, овердиппер). Кроме того, полученные данные обрабатывались с помощью программы «Chronos-Fit» методами линейного и нелинейного анализов ритма. Кроме того, в анализируемых группах проведен анализ дисперсии QTd на основе определения скорректированного QT в 12 отведениях стандартной ЭКГ у 10 пациентов 1 группы и у 15 пациентов 2 группы.

**3. Генетическое исследование.** Генотипирование по генам системы РААС (AGT, AGTR1, ACE), ITGB3 проводилось на базе лаборатории кафедры биологии и общей генетики РУДН, г.Москва. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из образцов венозной крови с использованием реагентов НПФ «Литех». В качестве метода исследования генных полиморфизмов использована 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 лабораторного, инструментального методов обследования проведена с использованием метода углового преобразования Фишера, t-критерия Стьюдента. Значения считали статистически значимыми при  $*p \leq 0,05$  и  $\bullet p \leq 0,1$ .

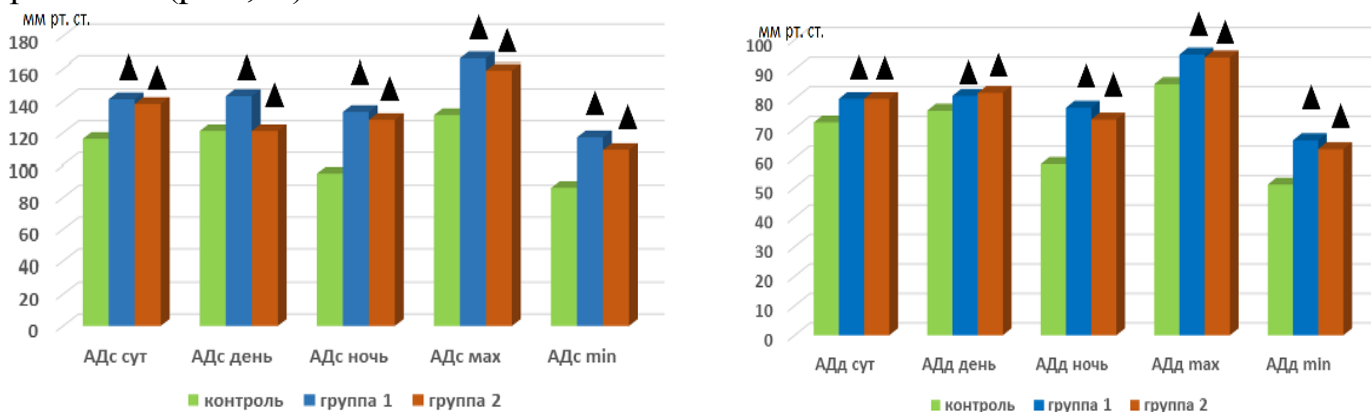
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Анализ гемодинамических показателей по данным СМАД.** Учитывая данные о значении инсулинорезистентности в степени прогрессирования АГ, нами был проведен анализ динамики АД по данным СМАД в двух группах пациентов. Кроме того, определялась степень ночного снижения АД. Отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) нарастание длительности течения АГ во второй группе пациентов ( $18,97 \pm 2,34$  и



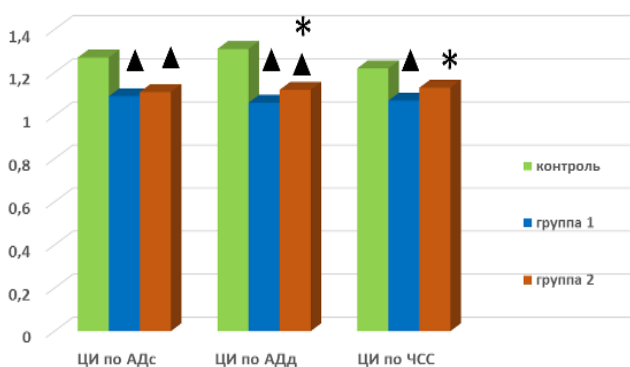
9,79±0,59 в первой), а также наблюдается тенденция к снижению индекса времени и индекса площади ДАД. В то же время, анализ ночного снижения АД показывает, что среди пациентов с метаболическим синдромом отмечается достоверное уменьшение доли дипперов (СИ=10-20%) до 3% в сравнении с показателями первой группы, где количество дипперов составило 37% ( $p \leq 0,05$ ), а также имеется тенденция к увеличению количества нон-дипперов (СИ=0-10%) и найт-пикеров (СИ<0%) во второй группе исследования.

Кроме того, обработка данных суточного профиля артериального давления проводилась с использованием методики линейного анализа. Как показано на рис.1, показатели АД систолического и диастолического в дневные и ночные часы в двух группах пациентов достоверно превышают аналогичные показатели АД группы сравнения ( $p \leq 0,05$ ).

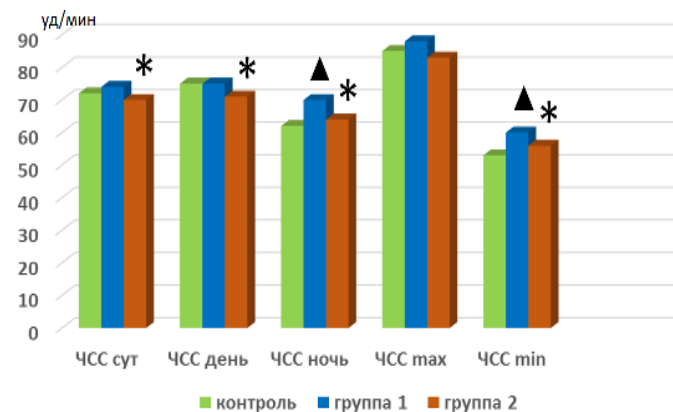


**Рис. 1.** Анализ суточной динамики систолического и диастолического АД. *Примечание:* (\*) -  $p \leq 0,05$  - достоверность отличия между группами; (▲) -  $p \leq 0,05$  – достоверность отличия в сравнении с группой контроля.

Данные по циркадианному индексу (рис.2) систолического, диастолического артериального давления, ЧСС также статистически значимо превышают контрольные показатели ( $p \leq 0,05$ ). При сравнении ЧСС (рис.3) между двумя исследуемыми группами, отмечается достоверное урежение ритма у пациентов второй группы в дневное и ночное время. Также в группе с изолированной АГ отмечено достоверное снижение ЦИ по АДд и ЦИ по ЧСС.



**Рис.2.** Анализ циркадианного индекса.



**Рис.3.** Анализ суточной динамики ЧСС.

*Примечание:* (\*) -  $p \leq 0,05$  - достоверность отличия между группами; (▲) -  $p \leq 0,05$  – достоверность отличия в сравнении с группой контроля.

Для более подробного исследования хроноструктуры суточных показателей гемодинамики, проведен нелинейный анализ колебательных процессов (табл. 1).

**Таблица 1.**

Анализ показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений, рассчитанные методом нелинейного анализа ритма

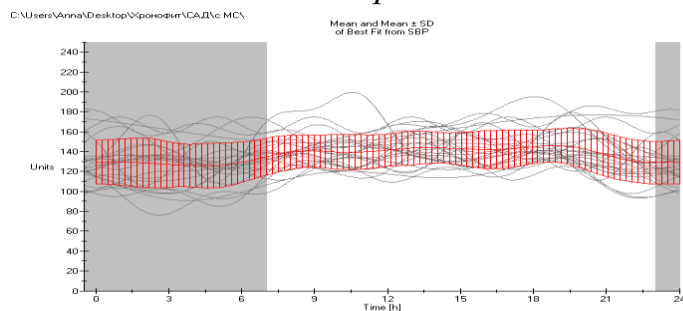
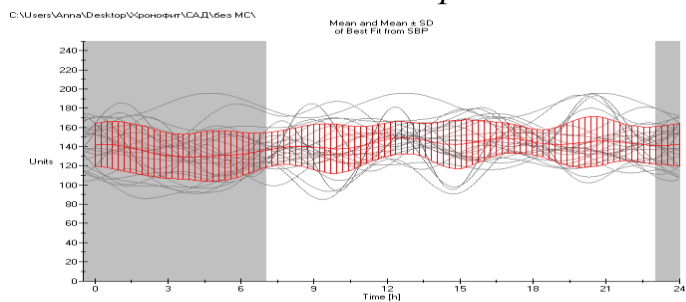
	группа контроля (n=7)	группа 1 (n=19)	группа 2 (n=20)
мезор АДс, мм.рт.ст.	112,36±1	140,61±3,4*	136,42±3,16*
мезор АДд, мм.рт.ст.	69,88±1,52	79,47±1,43*	78,95±1,21*
АДс max, мм.рт.ст.	130,89±1,58	166,46±3,82*	158,9±3,55*
АДс min, мм.рт.ст.	86,12±2,98	116,85±4,01*	109,45±5,76*
АДд max, мм.рт.ст.	85,03±1,6	95,39±1,42*	93,69±2,32
АДд min, мм.рт.ст.	50,84±1,39	65,87±2,67*	63,18±1,55*
ЧСС min, уд/мин	53,04±2,79	60,21±1,73*	55,82±1,27•
Мощность колебаний АДс, %	61,26±3,96	44,96±3,38*	41,36±4,04*
Мощность колебаний АДд, %	50,07±2,77	32,38±3,64*	34,01±3,64*

*Примечание:* (\*) -  $p \leq 0,05$ , достоверное отличие от группы сравнения; (•) -  $p \leq 0,05$ , достоверное отличие между 1 и 2 группами.

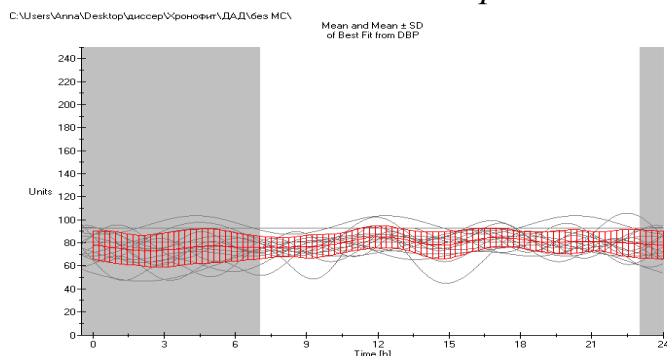
Мезор по АД систолическому и диастолическому в обеих группах достоверно выше относительно группы сравнения, мезор по ЧСС группы пациентов с нарушенным углеводным обменом ниже в сравнении с группой пациентов с изолированной АГ. Полученные данные согласуются с данными линейного анализа. Максимальные и минимальные значения, мощность колебательных процессов основных показателей гемодинамики также статистически отличаются от группы сравнения. Между тем, обращает внимание отсутствие достоверных различий показателей АД между группами пациентов с изолированной АГ и АГ, развивающейся в рамках МС, что позволяет высказать предположение о сходных механизмах гомеостатического регулирования в обеих группах на уровне средних показателей АД, но нельзя исключить и значения проводимой терапии.

Также был проведен анализ периода колебательных изменений САД и ДАД (рис.4) в течение суток среди пациентов с МС и без МС, в двух группах определяется характерная для течения АГ ультрадианная периодичность, длительность которой составила около 5 часов.

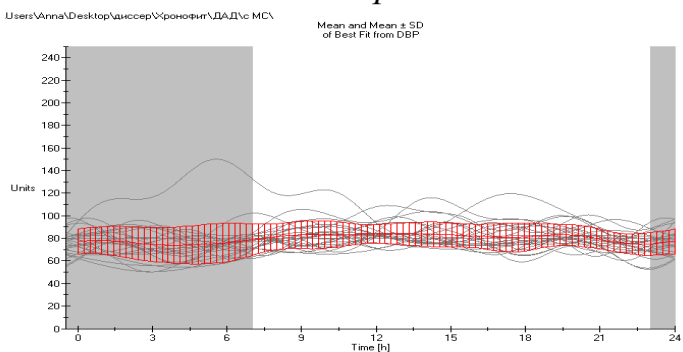
*Циркадианный профиль САД пациентов без метаболического синдрома*      *Циркадианный профиль САД пациентов с метаболическим синдромом*



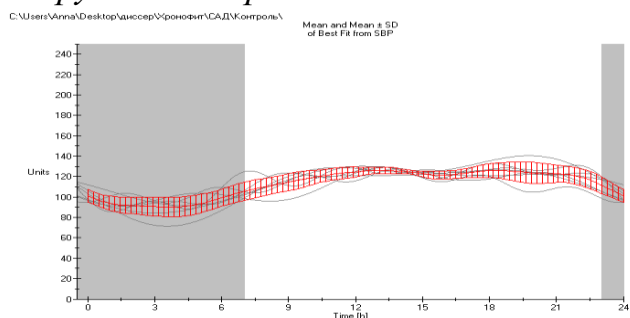
*Циркадианный профиль ДАД пациентов без метаболического синдрома*



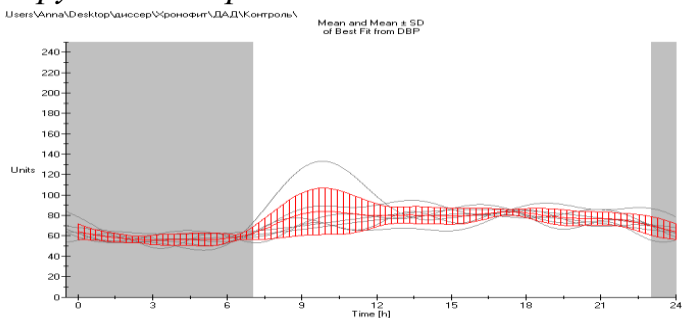
*Циркадианный профиль ДАД пациентов с метаболическим синдромом*



*Циркадианный профиль САД пациентов группы контроля*



*Циркадианный профиль ДАД пациентов группы контроля*



**Рис. 4.** Циркадианный профиль систолического и диастолического АД.

Таким образом, в обеих группах пациентов с АГ не было выявлено значимых отличий по параметрам, отражающих суточную динамику АД, (средним показателям динамики АД, длине периода колебательных явлений АД). Однако, с учетом данных о достоверном ( $p \leq 0,05$ ) увеличении дисперсии QTd при анализе стандартной ЭКГ во второй группе ( $84,43 \pm 5,1$ ) против ( $54,25 \pm 6,46$ ) в первой группе пациентов, определявшихся при одинаковой степени ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ, и нарушения характера ночного снижения АД во второй группе исследования, можно предположить различные механизмы реализации АГ в условиях нормального и нарушенного углеводного обмена. В связи с этим с учетом данных литературы [Шестакова М.Б., 2005] о применении блокаторов РААС для снижения инсулинорезистентности и предупреждения развития сахарного диабета, а также учитывая возрастание частоты АГ у пациентов с ОКС частоты аллеля PLA2 гена ITGB3 [Назаренко Г.И. и др., 2007] представляется целесообразным изучение

особенностей развития МС с учетом полиморфизма генов РААС и гена тромбоцитарного звена гемостаза ITGB3 у пациентов с АГ.

**Анализ частоты встречаемости полиморфизма генов.** Сравнение частот генотипов и мутантных аллелей (табл.2) в исследуемых группах с популяционными показателями [1-Ушачев Д.В. и др.,2004;2-Целуйко В.И. и др.,2013;3-Моисеев В.С. и др.,1997; 4-Гончарова И.А. и др.,2013]свидетельствует о достоверном повышении встречаемости генотипа ID ( $p=0,001$ мс-;  $p=0,005$ мс+) по генуACE и значимом снижении частот генотипа DD ( $p=0,001$ мс-;  $p=0,01$ мс+) в обеих группах, что, подтверждает данные литературы [Моисеев В.С.,1997; Matsubara M. et al.,2002; Minushkina L.O.et al., 2000] об ассоциации гетерозиготного генотипа ID с развитием АГ.

**Таблица 2.**

Частота генотипов и аллелей в анализируемых группах в сравнении их с популяционной частотой и между изучаемыми группами

	Группа 1 n=25	Группа 2 n=25	Популяционные данные	Up	$p \leq 0,05$ ^
<b>Ген AGT</b>					
MM	0,48^	0,32	0,22	2,61	0,004 мс-
MT	0,44	0,40	0,59		НД
TT	0,08^^	0,28*	0,19	1,54	0,06мс-
аллель T	30^	48•	48,3% (n=207)[1]	1,78	0,037 мс-
<b>Ген AGTR1</b>					
AA	0,68*	0,40^	0,742	2,97	0,003мс+
AC	0,28	0,52*^	0,242	2,09	0,001мс+
CC	0,04	0,08^^	0,016	1,32	0,1мс+
Аллель C	18	34•^^	19,3% (n=62)[2]	1,4	0,081мс-
<b>Ген ACE</b>					
II	0,24	0,16	0,197%		НД
ID	0,68^	0,60^	0,33	3,33 2,55	0,001мс- 0,005мс+
DD	0,08^	0,24*^	0,47	4,4 2,27	0,001мс- 0,01мс+
Аллель D	42^	54	63,5%(n=168)[3]	2,3	0,021 мс-
<b>Ген ITGB3</b>					
A1A1	0,84^^	0,64*	0,724 (n=858)[4]	1,44	0,08мс-
A1A2	0,16	0,36*	0,257		НД
A2A2	0	0	0,019		НД
Аллель A2	8^	18*^	32%(n=858)[4]	3,08 1,61	0,001мс- 0,05мс+

*Примечание:* Up - аргумент нормального распределения; (\*) -  $p \leq 0,05$  – достоверность отличия между группами; (НД) – нет достоверности отличия; (•) -  $p \leq 0,1$  – достоверность отличия между группами; (^) -  $p \leq 0,05$  – достоверность отличия в сравнении с популяционной частотой; (^^) -  $p \leq 0,1$  – достоверность отличия в сравнении с популяционной частотой; группа 1:пациенты без МС, мс-; группа 2: пациенты с МС, мс+.

Кроме того, в первой группе достоверно чаще встречался генотип *MM* ( $p = 0,004$ ) по гену ангиотензиногена, во второй группе отмечалось достоверное снижение встречаемости генотипа *AA* по гену *AGTR1* ( $p = 0,003$ ) и повышение частоты генотипа *AC* ( $p = 0,001$ ) и *CC* ( $p = 0,1$ ) по сравнению с популяционными данными. При сравнении частоты разных генотипов в двух группах с АГ ( $n = 30$ ) установлено, что на 90% уровне значимости ( $p = 0,1$ ) во второй группе чаще встречается аллель *T* гена *AGT* ( $OR = 1,26$ ), что позволяет говорить о прогностическом значении данного аллеля при оценке риска развития метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией и подтверждает данные литературы о значении данного аллеля в формировании метаболического синдрома [Куликова М.В. и др., 2014; Fossum E. et al., 2001].

Безусловный интерес вызывает тот факт, что встречаемость полиморфных аллелей по всем 4 генам у пациентов с метаболическим синдромом ( $n = 25$ ) составила 31% , в то время как у пациентов с АГ без метаболического синдрома ( $n = 25$ ) - 22%, в связи с чем проведен анализ влияния генетических полиморфизмов на характер реализации АД. Группы формировались на основе аллельного распределения генов: по гену *AGT* на основе полиморфизма *MM/MT*, по гену *AGTR1* на основе полиморфизма *AA/AC*, ген *ACE* на основе полиморфизма *I/ID*, ген *ITGB3- PLA1/PLA*. В первую группу вошли больные с гомозиготным генотипом по нормальному аллелю, во вторую группу - больные с наличием в генотипе полиморфного аллеля.

**Анализ клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от генотипа по гену *AGTR1*.** Анализируемые группы были сопоставимы по половозрастному составу, индексу массы тела (ИМТ), объему талии (ОТ). Достоверные отличия наблюдались по показателям длительности повышения уровня глюкозы в крови ( $1,7 \pm 0,83$  у пациентов 1 группы и  $4,6 \pm 1,41$  во второй группе) ( $p \leq 0,05$ ) и по частоте развития метаболического синдрома. Последний чаще встречался в группе пациентов с генотипами *A1166C*, *C1166C* и составляет 67,8%, тогда как в первой группе частота его возникновения равна 35,6% ( $p \leq 0,1$ ). Отличались группы и по наличию сопутствующей патологии. Так, во второй группе достоверно чаще обнаруживались заболевания мочевыделительной системы и цереброваскулярная болезнь.

Изучение характера проводимой гипотензивной терапии, учитывая данные литературы о возможности патогенетической связи между АГ и СД при одновременном воздействии на имидазолиевые рецепторы головного мозга и поджелудочной железы [Штрыгаль С.Ю., 2003; Prell Georget. et al., 2004], привело к пониманию патофизиологических особенностей в формировании АГ в обеих группах. Так как во второй группе достоверно чаще назначались препараты из группы блокаторов имидазолиевых рецепторов (табл.3), можно предполагать, что данный механизм может быть ведущим при реализации АГ именно во второй группе пациентов ( $p \leq 0,05$ ).

Объем гипотензивной терапии в зависимости от генотипа по гену *AGTR1*

Терапия	Генотип A1166A n=27 (группа1)	Генотипы A1166C и C1166C n=23 (группа2)
блокаторы РААС	48%	52%
блокаторы Ca <sup>+2</sup> каналов	14%	58%*
β-блокаторы	28%	34%
Производные имидазола	2%	25%*

Примечание: (\*) -  $p \leq 0,05$

Анализ основных показателей, характеризующих особенности течения АГ в обеих группах выявил достоверные различия между группами только по показателям max САД СМАД день ( $194,7 \pm 7,52$  во второй группе и  $173,7 \pm 5,43$  в первой), длительности АГ ( $16,58 \pm 1,96$  во второй группе и  $12,83 \pm 1,58$  в первой) и рабочему АД систолическому ( $148,34 \pm 4,01$  во второй группе и  $126,51 \pm 2,15$  в первой), которые были достоверно выше у пациентов 2 группы. При этом, учитывая данные литературы о влиянии полиморфизма изучаемого гена на активность основных компонентов ренин-ангиотензиновой системы, можно было рассчитывать на прямое влияние гена *AGTR1* на показатели АД. В связи с этим необходимо обсудить возможные причины отсутствия прямого влияния полиморфизма гена *AGTR1*, регулирующего чувствительность рецепторов к компонентам ренин-ангиотензиновой системы [Котловский М.Ю. и др., 2011; Целуйко В.И. и др., 2013; Чистяков Д.А. и др. 2000; Шевченко О.В. и др., 2012], на величину АД. Одной из них может являться тот факт, что АД, особенно его средние показатели, является предметом гомеостатического регулирования. Об этом свидетельствует очень низкий коэффициент вариации для всех изучаемых показателей АД, который составил для первой группы 0,02, а для 2 группы – 0,04. Второй причиной, по данным литературы [Бойцов С.А., 2002], является то, что регуляция АД многокомпонентна и определяется в том числе наследственными факторами, причем в ее формировании, вероятно, принимают участие ассоциации полиморфных вариантов генов. Несмотря на сложность анализируемой проблемы, следует отметить некоторые особенности реализации АГ у пациентов, имеющих в своем генотипе аллель *C* (вторая группа исследования). Так, для данной группы пациентов были характерны достоверно более высокие цифры максимального и рабочего АД, достоверно более высокая длительность заболевания, более частое использование при лечении антагонистов кальция и производных имидазола, значимо более частое сочетание АГ с метаболическим синдромом.

Последние два результата позволяют обсуждать возможные особенности патогенеза АГ, в частности ее одновременное формирование с метаболическим синдромом у пациентов с наличием в генотипе аллеля *C* гена *AGTR1*. О связи АГ и СД 2 типа известно давно, однако чаще всего динамику развития АГ связывают с

гиперинсулинизмом, как реакцию на формирующуюся при СД 2 типа инсулинорезистентность.

Однако, в данном направлении появились весьма существенные дополнения о возможных патогенетических связях данных двух заболеваний. В частности, установлено профилактическое действие блокады ренин-ангиотензиновой системы при развитии СД [Шестакова М.Б., 2005]. В ряде работ [Бирюкова Е.В. и др., 2007; Theodore W. et al., 2008] обсуждается возможность уменьшения инсулинорезистентности при воздействии на рецепторы к ангиотензиногену за счет стимуляции ядерных PPAR рецепторов, активируемых пролифераторами пероксида, причем этот эффект сопоставим с действием гипогликемических препаратов [Цветкова О.А. и др., 2009]. Таким образом, учитывая полученные нами результаты и данные литературы, можно предполагать, что патогенез АГ может быть различным в зависимости от полиморфизма изучаемого гена *AGTR1*. Так, наличие у пациентов генотипа *AA* определяет развитие изолированной гипертензии, в то время как при наличии аллеля *C* в генотипе можно ожидать одновременного развития АГ и метаболического синдрома, что необходимо учитывать при выборе адекватной терапии обеих патологий.

**Анализ клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от генотипа по гену *AGT*.** По результатам анализа анамнестических данных отмечено статистически значимое нарастание частоты развития МС у пациентов с наличием полиморфного аллеля *T* в генотипе ( $p \leq 0,05$ ), так, у больных первой группы частота МС составила 33,3%, а во второй группе 66,67%, при этом по уровню гликемии натошак существенного отличия не выявлено. Отмечается тенденция к возрастанию количества новообразований среди пациентов второй группы. Сравнительный анализ рекомендованного лечения пациентов показывает необходимость к применению большего количества препаратов для компенсации артериальной гипертензии. Во второй группе отмечается достоверно более частое применение терапии 5 гипотензивными препаратами ( $p \leq 0,05$ ), тенденция к назначению 4 препаратов за счет более частого использования ингибиторов АПФ. Тем не менее, в ходе проведенного нами исследования не отмечается прямого влияния полиморфизма гена *AGT* на степень АГ, однако, отмечается влияние на суточный профиль АД. Так, выявлено статистически значимое отсутствие нормального ночного снижения АД вследствие нарастания во второй группе пациентов количества найт-пиккеров до 67% и нон-дипперов до 80% ( $p \leq 0,05$ ), в первой группе их количество составило 33% и 40%.

**Анализ клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от генотипа по гену *ACE*.** Анализ анамнестических данных показал достоверное увеличение частоты заболеваний щитовидной железы, рост встречаемости аллергических реакций и заболеваний ЦВБ при наличии полиморфного аллеля *D* гена *ACE*. Статистически значимые различия определены по показателю уровня гликемии с возрастанием у больных с генотипами *ID* и *DD* до  $5,49 \pm 0,33$ , в первой группе этот

показатель равен  $3,45 \pm 0,19$  ( $p \leq 0,05$ ). С целью выявления особенностей течения артериальной гипертензии в зависимости от генотипа у всех пациентов проведен анализ базовой терапии и число применяемых групп препаратов. В ходе исследования нами выявлена необходимость использования в терапии у пациентов 2 группы 4 и 5 групп гипотензивных препаратов.

При анализе суточных изменений основных показателей АД в исследуемых группах выявлено достоверное увеличение во второй группе пациентов офисного диастолического АД ( $85,65 \pm 1,76$  во второй группе и  $75,71 \pm 4,36$  в первой), максимального АД систолического в анамнезе ( $208,27 \pm 3,7$  во второй группе и  $191,43 \pm 4,11$  в первой) и рабочего АД систолического ( $140,43 \pm 3,11$  во второй группе и  $128,57 \pm 5,17$  в первой) ( $p \leq 0,05$ ). Повышение диастолического АД соответствовало данным Фрименгамского исследования [Котловский М.Ю. и др., 2011]. Однако, учитывая, что РААС, одним из важных компонентов которой является АПФ, отводится ведущая роль в регуляции сосудистого тонуса и АГ [Василькова О.Н. и др., 2014; Муслимова Э.Ф. и др., 2015; Ройтберг Г.Е. и др., 2013], отсутствие ожидаемого активного влияния на показатели АД обусловлено, вероятно, комплексным влиянием ассоциации генотипов изучаемых генов при развитии АГ.

Исходя из полученных нами данных, можно отметить, что с наличием аллеля *D* гена *ACE* ассоциирован достоверно более высокий уровень гликемии, достоверно более высокий уровень максимального и офисного АД, достоверно более частое назначение многокомпонентной терапии. Следует отметить увеличение частоты развития МС во второй группе исследуемых (51% среди пациентов второй группы и 46% среди пациентов первой группы). Согласно литературным данным [Ройтберг Г.Е. и др., 2013; Chung O. et al., 1996; Johnston C.I. et al., 1997], существует взаимосвязь полиморфизма гена *ACE* и нарушения углеводного обмена посредством влияния на чувствительность периферических тканей к инсулину.

Кроме того, была выдвинута теория о специфическом эффекте полиморфизма гена *ACE* на функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [Ройтберг Г.Е. и др., 2013]. Таким образом, на основании полученных данных (достоверно высокий уровень гликемии, тенденция к увеличению частоты аллеля *D* в группе пациентов с МС, во второй группе исследуемых отмечены более ранние углеводные нарушения), можно предположить наличие ассоциации аллеля *D* гена *ACE* с метаболическим синдромом. Однако необходимо отметить возможное влияние терапии  $\beta$ -блокаторами, применяемых у данных пациентов, на реализацию метаболического синдрома у пациентов, у которых в генотипе присутствует полиморфный аллель *D* гена *ACE*, что подтверждается имеющимися данными литературы [Волков В.И. и др., 2008; Cruickshank J.M., 2000].

**Анализ клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от генотипа по гену *ITGB3*.** При наличии в генотипе аллеля *PLA2* гена *ITGB3* выявлено достоверное нарастание частоты возникновения метаболического синдрома до 69,42%,



тогда как в первой группе его частота составила 43,2%. Также среди пациентов второй группы отмечено достоверное увеличение частоты возникновения новообразований (по данным анамнеза), что соответствует литературным данным [Мяндина Г.И. и др., 2010; Yenicesu G.I. et al., 2010]. При сравнении характера проводимой гипотензивной терапии отмечено достоверно более частое назначение 6 гипотензивных препаратов у пациентов с генотипом *PLA1/PLA2* ( $p \leq 0,05$ ), прослеживается тенденция к назначению большего числа групп препаратов за счет достоверного увеличения терапии диуретиками, антиагрегантами, производными имидазола ( $p \leq 0,05$ ) и к более частому приему пациентами второй группы  $\beta$ -блокаторов, блокаторов  $Ca^{+2}$  каналов, ингибиторов АПФ. У пациентов первой группы чаще применялись блокаторы РААС. В целом, подтверждается полученный в проведенных ранее исследованиях вывод о необходимости назначения большего количества препаратов пациентам, в генотипе которых присутствует аллель *PLA2* гена *ITGB3*, что позволяет обсуждать возможность развития резистентности к проводимой терапии, которая, по данным литературы, достоверно установлена только для аспирина [Undas A. et al., 2001].

При проведении сравнительного анализа основных суточных параметров АД в изучаемых группах (табл.4), выявлено достоверное увеличение максимального систолического, среднего систолического дневного и ночного и среднего ночного диастолического АД у гомозигот по аллелю *PLA1* ( $p \leq 0,05$ ). В этой группе пациентов также прослеживается тенденция к увеличению длительности в анамнезе артериальной гипертензии и увеличению рабочего систолического и диастолического АД. Кроме того, выявлены отличия по степени ночного снижения АД в анализируемых группах. Так, имеется тенденция к недостаточному снижению ночного АД у носителей аллеля *PLA2* за счет увеличения количества нон-дипперов.

**Таблица 4.**

Особенности изменения АД в зависимости от генотипа по гену *ITGB3*

показатели	Генотип A1A1 n=37	Генотип A1A2+A2A2 n=13
офисное АД с	139,57±3,95	138,6±3,46
офисное АДд	83,48±2,05	82,86±4,28
мах АДс СМАД день	<b>189,83±4,91</b>	<b>165,71±4*</b>
мах АДс СМАД ночь	163,96±5	152,43±8,58
Среднее АДс день	<b>140,74±3,2</b>	<b>129,86±2,53*</b>
Среднее АДс ночь	<b>130,48±4,16</b>	<b>115,14±4,58*</b>
Среднее АДд ночь	<b>130,48±4,16</b>	<b>115,14±4,58*</b>
длительность АГ	13,6±1,7	11,86±2,7
рабочее АД систол	138,7±2,97	134,3±7,32
рабочее АД диастол	83,48±1,73	81,43±3,46
Индекс площади САД	<b>15,13±2,76</b>	<b>7±2,91*</b>
%нон -дипперов	56,52%	71,4%

Примечание: (\*) -  $p \leq 0,05$ .

Таким образом, на основании полученных данных выявлена тенденция к возрастанию частоты аллеля *PLA2* гена *ITGB3* среди лиц с АГ, развивающейся в рамках метаболического синдрома. В группе гомозигот по *PLA1* выявлено достоверное увеличение максимального систолического, среднего систолического дневного и ночного, и среднего ночного диастолического АД, кроме того, прослеживается тенденция к увеличению длительности в анамнезе артериальной гипертензии и увеличению рабочего систолического и диастолического АД. Среди пациентов с наличием в генотипе аллеля *PLA2* наблюдаются склонность к недостаточному ночному снижению АД и потребность в большем объеме необходимой гипотензивной терапии.

**Анализ ассоциации генов РААС(AGT, AGTR1,ACE) и гена ITGB3.** Полученные достоверные отличия при частой ассоциации полиморфного варианта ID гена ACE со всеми вариантами генотипов гена AGTR1 (табл.5), а также со всеми вариантами генотипов гена ITGB3 (табл.6) позволяют утверждать, что суточная динамика АД при АГ является результатом комплексного воздействия полиморфных вариантов генов, а не отдельных генотипов, что необходимо учитывать при назначении патогенетической терапии АГ.

**Таблица 5.**

Ассоциации генотипов гена AGTR1 с генотипами генов AGT и ACE

Генотипы гена AGTR1	Генотипы гена AGT			Генотипы гена ACE		
	M/M	M/T	T/T	I/I	I/D	D/D
A/A (n=27)	7(26%)	<b>14(52%)•</b>	6(22%)	8(30%)	<b>17(63%)*</b>	2(7%)
A/C (n=20)	<b>12(60%)•</b>	6(30%)	2(10%)	2(10%)	<b>13(65%)*</b>	5(25%)
C/C (n=3)	1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)	0	<b>2(67%)*</b>	1(33%)

Примечание: (\*) -  $p \leq 0,05$ ; (•) -  $p \leq 0,1$ .

**Таблица 6.**

Ассоциация генотипов A1A1, A1A2 гена *ITGB3* и полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1*, *ACE*

Генотипы гена ITGB3	Генотипы гена AGT			Генотипы гена ACE			Генотипы гена AGTR1		
	M/M	M/T	T/T	I/I	I/D	D/D	A/A	A/C	C/C
A1A1 (n=37)	16(43%)	15(41%)	6(16%)	7(19%)	<b>24(65)*</b>	6(16%)	20(54%)	15(41%)	2(5%)
A1A2 (n=13)	4(31%)	6(46%)	3(23%)	3(23%)	<b>8(62%)*</b>	2(15%)	7(54%)	5(38%)	1(8%)

Примечание: (\*) -  $p \leq 0,05$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В группе пациентов с метаболическим синдромом (группа 2) выявлено достоверное урежение частоты сердечных сокращений и повышения циркадного индекса ЧСС, которые статистически значимо превышает аналогичный показатель группы 1;
2. Учитывая отсутствие достоверности отличия в изучаемых группах по основным средним показателям, отражающим суточную динамику АД и одинаковое изменение суточного ритма АД (ультрадианный ритм с периодикой 5 часов), в отсутствии отличия по показателям, отражающим ремоделирование сердца по данным ЭхоКГ, можно прийти к заключению об одинаковых механизмах реализации динамики суточного АД как предмета гомеостатического регулирования в обеих группах при учете влияния проводимой гипотензивной терапии;
3. При сравнительном анализе суточной динамики АД в обеих группах установлено, что во второй группе пациентов отмечено изменение ночного профиля АД, так определяется достоверное ( $p \leq 0,05$ ) уменьшения доли дипперов (33% против 7%) в сравнении с показателями первой группы, а также имеется тенденция к увеличению количества нон-дипперов (53% против 67%) и найт-пикеров (13% против 20%). Кроме того, при одном уровне ремоделирования сердечной мышцы в обеих группах, определяемого по данным ЭхоКГ, отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) нарастание дисперсии QTd по данным стандартной ЭКГ во второй группе ( $83,43 \pm 5,1$ ), по сравнению с первой группе пациентов ( $54,25 \pm 6,46$ );
4. При анализе особенностей реализации суточной динамики АД в зависимости от полиморфизма изучаемых генов установлено, что при наличии в генотипе полиморфного аллеля *C* гена *AGTR1* характеризуется достоверно более высокими цифрами максимального ( $193 \pm 7,30$  против  $176,5 \pm 4,22$ ) и рабочего АД ( $147,14 \pm 3,84$  против  $129,40 \pm 2,65$ ), достоверно более высокой длительностью заболевания ( $15,79 \pm 2,30$  против  $10,93 \pm 1,58$ ), более частым использованием при лечении антагонистов кальция и производных имидазола ( $p \leq 0,05$ ); определение в генотипе пациентов аллеля *C* гена *AGTR1* имеет прогностическое значение в связи с возможностью одновременного развития АГ и МС, что необходимо учитывать при подборе адекватной терапии.
5. Реализация АГ при наличии в генотипе полиморфного аллеля *T* характеризуется достоверным нарастанием доли найт- пикеров (33% против 67%) и нон-дипперов (40% против 80%), тенденцией к более поздней манифестации АГ ( $15,6 \pm 2,31$  против  $10,8 \pm 1,54$ ), необходимостью в многокомпонентной терапии ( $p \leq 0,05$ ); определение в генотипе пациентов аллеля *T* гена *AGT* может быть использован как прогностический маркер развития МС (OR = 1,26,  $p \leq 0,1$ ) в связи с выявленным статистически значимым нарастанием частоты развития МС у пациентов с генотипами *MT* и *TT* ( $p \leq 0,05$ );
6. Реализация АГ при наличии в генотипе полиморфного аллеля *D* гена *ACE* оказывает влияние только на уровень максимального ( $208,27 \pm 3,7$  против  $191,43 \pm 4,11$ )

и офисного АД систолического в анамнезе ( $85,65 \pm 1,76$  против  $75,71 \pm 4,36$ ), в связи с чем достоверно чаще назначалась терапия из 5 гипотензивных препаратов ( $p \leq 0,05$ ). Также данный полиморфизм гена *ACE* может быть ассоциирован с метаболическим синдромом, поскольку у пациентов с генотипами *ID* и *DD* отмечается достоверно более высокий уровень гликемии, тенденция к увеличению частоты аллеля *D* в группе пациентов с МС, более ранняя реализация нарушения углеводного обмена;

7. При анализе особенностей суточной динамики АД при наличии в генотипе пациентов генотипа *PLA1/A1* гена *ITGB3* выявлено достоверное увеличение максимального систолического до ( $189,83 \pm 4,91$ ), среднего систолического дневного ( $140,74 \pm 3,2$ ) и ночного ( $130,48 \pm 4,16$ ), и среднего ночного диастолического АД ( $130,48 \pm 4,16$ ); при наличии генотипа *PLA1/A2* гена *ITGB3* у пациентов, отмечено его влияние на суточный профиль АД за счет увеличения количества нон-дипперов ( $56,52\%$  против  $71,4\%$ ) Кроме того пациентам с данным генотипом необходим больший объем гипотензивной терапии для стабилизации АД;

8. Выявлено достоверно более частое ( $p \leq 0,05$ ) сочетание всех вариантов гена *ITGB3*, гена *AGTR1* с генотипом *ID* гена *ACE*, а также тенденции к сочетанию генотипа *MM* гена *AGT* с генотипом *AC* гена *AGTR1*, генотипа *A1A2* гена *ITGB3* с генотипами *MT* гена *AGT*, генотипом *AA* гена *AGTR1*, что позволяет прийти к заключению что в регуляции АД при АГ (суточная динамика) участвуют не отдельные гены, а их устойчивые ассоциации в виде генотипов генов РААС и гена *ITGB3*.

**Практические рекомендации.** В результате исследования выделены дополнительные критерии, необходимые для определения тактики ведения и подбора терапии пациента с АГ. Подтверждено нарушение суточного профиля АД в ночное время у пациентов с инсулинорезистентностью в виде недостаточного ночного снижения АД, высказаны предположения о механизмах развития АГ, в том числе о возможном подборе патогенетической терапии. Результаты генотипирования позволяют спрогнозировать развитие МС у пациентов с аллелем Т гена *AGT* в генотипе. Определение в генотипе полиморфного аллеля С гена *AGTR1* предполагает одновременное развитие нарушения углеводного обмена у пациентов с АГ.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Выполненное нами исследование демонстрирует возможности дальнейшего изучения патогенеза артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Так, представляется закономерным исследование влияния ассоциации генов РААС и гена *ITGB3* на механизмы развития этих заболеваний. Также имеет высокую актуальность изучение механизмов урежения ЧСС у пациентов при метаболическом синдроме.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1, AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / Зотова Т.Ю., Кубанова А.П., Азова М.М., А.Аит Аисса, Гигани О.О., Фролов В.А// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2016.-Т.161.- №3.- С.308-313.**
- 2. Ассоциация полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 с особенностями развития и клинического течения артериальной гипертензии / Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аит Аисса А., Гигани О.О.// Уральский медицинский журнал.-2016.- №4.- С.101-106.**
- 3. Анализ полиморфизма A1166C гена AGTR1 у представителей европеоидной расы с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома / Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аит Аисса А.// Научный фонд "Биолог".- 2015.- №6 (10).- С.13-16.**
- 4. Анализ полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома / Кубанова А.П., Зотова Т.Ю., Азова М.М., Аит Аисса А., Гигани О.О.//Наука и образование-2015.**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия;  
АД – артериальное давление;  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;  
СИ – суточный индекс;  
ЧСС – частота сердечных сокращений;  
ACE – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент;  
AGT – ген, кодирующий ангиотензиноген;  
AGTR1 – ген, кодирующий рецептор к ангиотензину II 1-го типа;  
HbA1C – гликированный гемоглобин;  
ITGB3 – ген, кодирующий интегрин- бета- 3.

## РЕЗЮМЕ

### **кандидатской диссертации А.П. Денисовой «Особенности реализации артериальной гипертензии в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов РААС (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3 и метаболического синдрома»**

В ходе проведенного диссертационного исследования изучалось влияние условий инсулинорезистентности, генетических факторов на течение, формирование, клиническую картину артериальной гипертензии. Исследование было проведено на пациентах, распределенных в 2 группы по наличию или отсутствию метаболического синдрома. Всем больным было выполнено суточное мониторирование артериального давления, данные которого обрабатывались методами линейного и нелинейного анализов, и генотипирование по генам РААС (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3. Были высказаны предположения о механизмах развития АГ, в том числе об одинаковых механизмах реализации динамики суточного АД как предмета гомеостатического регулирования в обеих группах и возможности одновременного развития АГ и МС у больных с наличием аллеля *C* гена *AGTR1* в генотипе, что необходимо учитывать при подборе патогенетической терапии.

## SUMMARY

### **of the thesis « Features of the realization of arterial hypertension depending on the presence of polymorphic markers of genes RAAS (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3 and metabolic syndrome» by A.P. Denisova**

During the dissertation research the effect of insulin resistance conditions, genetic factors on the course, formation and clinical presentation of hypertension was studied. The study was performed on patients divided into two groups according to the presence or absence of metabolic syndrome. All the patients underwent ambulatory blood pressure monitoring, and the results were processed by the methods of linear and nonlinear analysis and genotyping for RAAS genes (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3. Suggestions on the mechanisms of hypertension were made including the same mechanisms of daily blood pressure dynamics realization as a subject of homeostatic regulation in both groups and simultaneous development of hypertension and metabolic syndrome in patients with allele *C* *AGTR1* gene in the genotype that must be considered when selecting pathogenetic therapy.