

Луканина Анастасия Алексеевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ
ДИНАМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНОВ СИСТЕМЫ RAS (*ACE, AGT, AGTR1*), *ITGB3* И *PPARG***

3.3.3. 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 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Акимова Наталья Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России

Радыш Иван Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой управления сестринской деятельностью медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ

Бочкарёв Михаил Викторович

кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств, Научно-исследовательский центр неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Национальный центр мирового уровня "Центр персонализированной медицины", старший научный сотрудник, Группа Сомнологии ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ РФ

Защита диссертации состоится «26» мая 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.006 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «25» апреля 2023г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.006

кандидат медицинских наук

Горячев Вячеслав Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Причиной около 30% всех случаев смертей в мире являются сердечно-сосудистые заболевания [ВОЗ, 2017], что предопределяет актуальность проводимого исследования. Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – это наиболее распространённое хроническое неинфекционное заболевание среди взрослого населения, существующее в двух клинических фенотипах: в виде АГ, реализуемой в рамках метаболического синдрома, и без него. В данном исследовании подвергнута анализу клиническая форма АГ, протекающая без метаболического синдрома.

Принимая во внимание особенности формирования АГ в различных возрастных группах, изучаются все возможные факторы (экзогенные и эндогенные), влияющие на её развитие [Кушаковский М. С., 2002]. Непосредственно в рамках эндогенных факторов, обеспечивающих наследственную предрасположенность к АГ, рассматриваются полиморфизмы генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, которые кодируют активность белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г., 2021; Баранов В. С., 2009]. Именно различная степень активации белков данной системы в зависимости от полиморфизма генов может приводить к формированию различной степени гиперволемии, являющейся одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе фиксации повышенных величин артериального давления (АД), в том числе и в ночное время [Rosendorff С., 2005]. К ним относятся полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE rs4646994, I/D*), ангиотензиногена (*AGTrs699, M235T*), рецептора 1-го типа к ангиотензину II (*AGTR1 rs5186, A1166C*). К генам молекулярных мессенджеров (сигнальных белков в виде рецептора *PPAR γ*) относится ген *PPARG (rs1801282, Pro12Ala)*. Он кодирует белок-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, реализующий метаболические эффекты генов РААС. В исследование включен его полиморфизм *C68777G*, приводящий к замене пролина на аланин в позиции 12-й аминокислотной последовательности синтезируемого белка (*Pro12Ala*) [Temelkova-Kurktschiev Т., 2004]. Включение в исследование гена необратимой агрегации тромбоцитов – *ITGB3 (rs5918, Leu33Pro* полиморфизм *A1/A2*), обусловлено данными литературы о влиянии полиморфного аллеля *A2 (Leu33Pro)* данного гена на частоту развития АГ у пациентов с дислипидемией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [Гончарова И. А. и др., 2013].

Генетическая предрасположенность – лишь часть патогенеза АГ, однако, будучи реализуемой на основе полиморфизма изучаемых генов, она может лежать в основе формирования различий в зависимости от возраста пациентов и характера ночного снижения АД. Для патогенеза АГ характерны множественные патогенетические механизмы, удерживающие АД в измененном состоянии, поэтому, с нашей точки зрения, к регуляторным механизмам фиксации АД применимо понятие аллостаза. Аллостаз или «постоянство в изменении» относится к процессам, посредством которого организм может поддерживать стабильность в рамках формирующегося патологического состояния путем удержания изменений параметров его внутренней среды в соответствии с переменными экзогенных факторов [Sterling P., Eyer J., 1988; Schulkin J., 2012; Денисов Э. И., 2016]. В

процессе реализации механизмов аллостаза происходит формирование аллостатической нагрузки на организм, определяемой на основе различных биомаркеров с использованием индекса аллостатической нагрузки (ИАН) [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019].

Изучение механизмов патогенеза АГ привело к созданию нескольких групп эффективных антигипертензивных препаратов, определяемых как патогенетическое лечение. Но до сих пор нет ответа на вопрос о том, происходит ли на фоне данного лечения возвращение регуляторных механизмов, обеспечивающих деятельность сердечно-сосудистой системы, в рамки гомеостаза или же сохраняется регулирование в рамках гемодинамического аллостаза, приводящего к формированию аллостатической нагрузки на организм. С учетом того, что развитие аллостаза сопровождается старением организма, изучение данной проблемы представляется актуальным [Денисов Э. И., Пфаф В. Ф., Степанян И. В., Горохова С. Г., 2016; Guid J., Lucente M. et al., 2021].

Степень разработанности темы. В настоящее время на основании проведенных когортных исследований и мета-анализов выявлены многие причины, механизмы развития, хроноструктурные особенности АГ, которые успешно используются в разработке методов лечения и в превентивной медицине [Дроздова Г. А., Фролов В. А., 1987; Чибисов С. М., 2009; Рябыкина Г. В., 2016]. Несмотря на это, применение гипотензивной терапии не приводит к снижению заболеваемости АГ, а лишь снижает число осложнений [Фролов В. А., 2006]. Особенностью проявления АГ является ее возрастзависимый характер: после 60 лет около 60% популяции имеют данное заболевание [ВОЗ, 2017]. Механизмы ее реализации во второй половине жизни связывают с различными факторами, в том числе, с однонуклеотидными заменами в генах-кандидатах данного заболевания, обозначаемые как полиморфные маркеры генов [Баранов В.С., 2009; Dickson M. E., Sigmund C. D., 2016]. При этом исследований по изучению частоты встречаемости полиморфных маркеров генов *RAC* в сочетании с полиморфизмами генов *PPARG* и *ITGB3* у пациентов с АГ без метаболического синдрома, по данным литературы, значительно меньше, чем у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома. Изучение АГ включает в себя анализ как количественных характеристик АД, так и его качественных показателей и, особенно, суточного профиля [Благонравов М. Л., Фролов В. А., Горячев В. А., 2013; Чибисов С. М. и др., 2009]. При оценке результатов суточного мониторинга наибольшую клиническую значимость имеет степень колебания уровня ночного АД. Данный принцип лег в основу общепринятой классификации типов ночного снижения АД, определена также частота их встречаемости в популяции [Рогоза А. Н. и др., 2005]. По мнению большинства исследователей, сценарий колебания уровня ночного АД определяется гиперактивацией симпатoadреналовой системы [Остроумова О. Д., 2002; Богущ Л. Н., 2014; Hering D., Esler M. D., Krum H., 2011], в то время как роль вегетативной дисфункции, определяемой на основе вариабельности сердечного ритма, изучена недостаточно [Тихонов П. П., Соколова В. А., 2005]. При этом работ, посвященных проблеме гемодинамического аллостаза при АГ без метаболического синдрома, в доступной литературе найдено не было.

В нынешний период, в основном, аллостаз связывают с состоянием стресса и дисфункцией митохондрий [Feres José Moscayar Marón, 2019].

Целью данного исследования является анализ клинико-генетических и хронобиологических аспектов формирования эссенциальной артериальной гипертензии без метаболического синдрома в зависимости от возраста пациентов и характера ночного снижения АД на основе анализа СМАД, оценки вариабельности сердечного ритма и изучения частоты полиморфных маркеров генов *RAS* (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3*, гена, активируемого пролифератами пероксисом *PPARG*.

Задачи исследования

1. Исследовать и проанализировать особенности центральной суточной гемодинамики у пациентов с АГ без метаболического синдрома на основе использования линейного и нелинейного анализа изучаемых показателей (АДс, АДд, ЧСС) при наличии и отсутствии ночного снижения АД.

2. Исследовать и проанализировать особенности центральной суточной гемодинамики у пациентов с АГ без метаболического синдрома на основе использования линейного и нелинейного анализа изучаемых показателей (АДс, АДд, ЧСС) в зависимости от возраста пациентов.

3. На основе полученных результатов выделить показатели, характеризующие состояние гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм при АГ с использованием индекса аллостатической нагрузки (ИАН).

4. Определить частоту полиморфных маркеров изучаемых генов в группах до и после 60 лет и с наличием/отсутствием ночного снижения АД. Сравнить частотные характеристики изучаемых генов в популяции (генов *RAS* [*ACE*, *AGT*, *AGTR1*], гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3*, гена, активируемого пролифератами пероксисом *PPARG*).

Научная новизна. Впервые в проведенном исследовании удалось на основе конкретных показателей (СТАД, ДП, ЦИ [АД, ЧСС, ДП], нагрузки временем и площадью, % ритма, размаха, ВСР) объективизировать понятие гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома, что позволило выявить особенности его формирования в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД. Были получены новые данные, характеризующие его значение в формировании аллостатической нагрузки на организм в условиях проводимой гипотензивной терапии. При сопоставлении частотных характеристик полиморфных маркеров изучаемых генов впервые удалось выделить группу пациентов до 60 лет, носителей защитных вариантов генов (доминирует защитный по метаболическому синдрому генотип *PP* гена *PAARG*), а в группе пациентов с АГ без снижения и в возрасте старше 60 лет выявить достоверные отличия в частотах изучаемых генов как при популяционном ($p \leq 0,05$), так и при межгрупповом сравнении ($p \leq 0,05$), что позволило говорить о возможности существования генетических различий за счет однонуклеотидных замен в генах кандидатах АГ у лиц без адекватного ночного снижения АД и у лиц молодого возраста. Впервые было установлено, что вегетативная дисфункция, выявленная на фоне проводимой терапии у пациентов с АГ без метаболического синдрома,

носит сочетанный характер и имеет различную частоту встречаемости и характеристики в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе результатов проведённого исследования были определены теоретические положения, обосновывающие применение понятия аллостатического регулирования показателей центральной гемодинамики и понятия гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома. Определены конкретные критерии и патогенетические механизмы его формирования. С практической точки зрения представляется важным проведение генетического тестирования «генов-кандидатов» в отношении предрасположенности к АГ для своевременного выявления частотных характеристик полиморфных аллелей этих генов, способных инициировать заболевание в разных возрастных группах [Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г., 2020]. Результаты, полученные в ходе данного исследования, позволят использовать полученные критерии анализа состояния гемодинамики и ИАН, а также вегетативного статуса пациентов для оценки адекватности проводимой гипотензивной терапии, что определяет практическую значимость исследования.

Методология и методы исследования. В данном исследовании был проведён анализ характера управления суточной динамикой АД в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД. Решался вопрос объективизации понятия гемодинамического аллостаза с формированием аллостатической нагрузки на организм, который в отсутствии метаболического синдрома может определяться гемодинамическими параметрами. Проведён анализ с целью установления различий при выявлении вегетативной дисфункции и полиморфизма изучаемых генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД. Применялись методы генетического анализа в режиме реал-тайм ПЦР, СМАД и холтеровское мониторирование ЭКГ. Все данные были обработаны статистически с использованием определения достоверности различий на уровне $p \leq 0,05$ средних величин ($M \pm m$), определения однородности групп по изучаемому показателю, с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для величин и углового преобразования Фишера для долей (%).

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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние гемодинамики при АГ без метаболического синдрома на фоне проводимой гипотензивной терапии можно охарактеризовать как гемодинамический аллостаз, который не зависит от возраста и суточного индекса АД и характеризует АГ в целом.

2. Характер аллостатической нагрузки формируется за счет различных гемодинамических факторов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД, в том числе и за счет вегетативной дисфункции, определяемой при анализе вариабельности сердечного ритма.

3. Генетическая предрасположенность к АГ, реализуемая на основе полиморфизма изучаемых генов PАС (*ACE, AGT, AGTR1*), *ITGB3, PPARG*, отвечающих за фенотип заболевания, имеет различия в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.

Степень достоверности. Все исследования проводились при наличии подписанного информированного согласия пациентов на сертифицированном, предназначенном для данного вида работ оборудовании (аппаратах суточного мониторирования АД и суточного мониторирования ЭКГ), которое подверглось проверке в ФБУ «Ростест – Москва» до начала набора материала. Генетическое исследование выполнено на сертифицированном оборудовании с использованием наборов реагентов НПФ «Литех». По данным, доступным на официальном сайте Госкорпорации «Роскосмос», в период набора материала для данного исследования (бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и артериальное давление у лиц гипертонической болезнью) не было геомагнитных бурь. Исследование было одобрено Комитетом по этике при Медицинском институте РУДН (протокол № 10 от 20 июня 2019 г.). Также применялись методы статистической обработки данных, соответствующие поставленным задачам.

Апробация результатов работы. Результаты работы доложены и обсуждены на 18-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (г. Нижний Новгород, 2017 г.), на 19-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (г. Ростов-на-Дону, 2018 г.), на международной конференции «Chronobiology in Medicine and Sports» (г. Москва, 2020), на 23-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (г. Саранск, 2022 г.), на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В. А. Фролова медицинского института РУДН (г. Москва, 2022 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в числе которых 2 статьи в изданиях из Перечня, рекомендованного Учёным советом РУДН, и 2 статьи в журнале, индексируемом в МЦБ Scopus.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав, в которых изложены результаты собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, содержит 12 рисунков и 17 таблиц. Библиография содержит 200 источников российской и зарубежной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика исследуемых пациентов. В исследование было включено 87 человек: 72 человека с первичной артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь II ст.), наблюдавшиеся в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» (поликлиническое отделение) и 15 человек – здоровые добровольцы (группа сравнения). Диагноз и стадия заболевания пациентам ставился на основании «Алгоритмов ведения пациента с артериальной гипертензией» «Антигипертензивной Лиги», Санкт-Петербург, 2019. Все пациенты получали антигипертензивную терапию согласно рекомендациям от 2018/2021 года рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH), адаптированным для использования в РФ Российским обществом кардиологов. Критериями исключения были заболевания, состояния и условия, которые способны изменить характер течения артериальной гипертензии у пациентов и являющиеся противопоказаниями для проведения СМАД. Критерий включения – 2-я стадия АГ без метаболического синдрома.

Далее общая группа пациентов с АГ была разделена на две подгруппы в зависимости от возраста пациентов – до и после 60 лет (1-я и 2-я группы, соответственно, $n = 31$, $n = 41$). Разделение на рубеже 60 лет проведено в связи с учетом гендерных различий в частоте встречаемости АГ до и после 60 лет и увеличения доли пациентов с АГ в общей популяции после 60 лет [Song J.-J., 2020; Tadic M., 2019; Doumas M., 2013]. Вторым учетным признаком был характер ночного снижения АД (его отсутствие – группа 3, $n = 32$, или наличие – группа 4, $n = 40$), которое определялось на основе определения суточного индекса (СИ), т. е. деление на подгруппы по признаку наличия/отсутствия ночного снижения АД осуществлялось внутри 1-й и 2-й групп (из 72 пациентов у 32 пациентов было ночное снижение, у 40 пациентов не было ночного снижения АД).

Все пациенты получали адекватную гипотензивную терапию, достигшую целевых значений. Группа сравнения ($n = 15$) была представлена соматически здоровыми лицами в возрасте от 25 до 69 лет. Результаты антропометрического исследования и клинико-лабораторных данных представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов анализируемых групп ($M \pm m$)

<i>Показатель</i>	1-я группа 60 и менее лет, $n = 31$	2-я группа более 60 лет, $n = 41$	3-я группа без ночного снижения АД, $n = 32$	4-я группа со сниже- нием АД, $n = 40$
-------------------	---	---	---	---

Продолжение Таблицы 1

Возраст, годы	45,05±2,30	74,5±1,31*	58,25±4,05	59,5±3,03
Мужчины, %	62*	31	50	37,5
Женщины, %	38	69*	50	62,5
ИМТ, кг/м ²	25,35±0,32	28,15±0,19	26,65±0,39	26,85±0,4
Окружность талии, см	89,40±1,12	91,50±1,08	91,7±1,33	91±1,15
Длительность АГ, годы	8,8±1,1	15,85±1,12*	12,35±1,2	12,3±1,15
НbA1c, %	5,6	6,1	6	5,7
Креатинин, мкмоль/л	70,65±2,30	96,2±2,4*	83,9±3,9	82,9±2,11
Мочевина, ммоль/л	3,95±0,29	8,25±0,14*	6,25±0,5	5,95±0,42
Микроальбуминурия, мг/л	0,400±0,001	0,700±0,003	0,6±0,01	0,5±0,002
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	7,34±0,67	19,39±0,06*	12,8±0,04	13,67±0,03
<i>Примечание – *p ≤ 0,05 достоверность отличия между 1-й и 2-й группой</i>				

Бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и АД с определением стандартных величин. Примером расширения диагностических возможностей уже известного функционального обследования может служить методика одновременной суточной регистрации АД и ЭКГ [Рябыкина Г. В., Соболев А. В., 2016]. Всем пациентам было проведено бифункциональное исследование: 24-часовое непрерывное мониторирование артериального давления (СМАД) суточным монитором ТМ-2430 (А&D, Япония) и суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера) на регистраторе Schiller ТМ-200 (Швейцария) [Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., и др., 2020]. Данные СМАД обрабатывались с помощью компьютерных программ EZDoctor 2.7 (А&D, Япония), «Chronos-Fit»® [Lemmer В. et al., 2019]. Интервал между отдельными измерениями составлял 15 минут в дневное время (с 7.00 ч до 22.00 ч) и 30 минут в ночное время (с 22.00 ч до 7.00 ч).

Линейный и нелинейный методы анализа СМАД. Анализ особенностей хроноструктуры суточной гемодинамики проводился с помощью программы «Chronos-Fit»® [Lemmer В., 2019]. При линейном анализе по выработанной методике вычислялись следующие показатели: офисное АД, среднесуточное АД и ЧСС (сут.), среднедневное АД и ЧСС (день), средненочное АД и ЧСС (ночь), нагрузки АД площадью и временем (%). В работе рассчитывались интегративные показатели в виде ЦИ, АДс, АДд, ЧСС, двойного произведения (ДП), структурной точки АД (СТАД). Используя метод частичного Фурье-анализа с пошаговой регрессией, применялся нелинейный анализ суточной динамики ритма АД и ЧСС, в ходе которого определяются такие показатели, как *max* – максимальное значение АД, ЧСС за сутки; *min* – минимальное значение за сутки. Для оценки ритмической составляющей в регуляции сердечно-сосудистой системы использовались такие характеристики как мезор, магнитуда, максимум и минимум, размах колебаний и мощность колебаний (%). Диагностика гемодинамического аллостаза осуществлялась при помощи анализа данных линейного,

нелинейного анализа, которые сопоставлялись с величиной индекса аллостатической нагрузки (ИАН) [Горохова С. Г., 2016].

Оценка вариабельности сердечного ритма и характера его вегетативного управления по данным холтеровского мониторирования. При анализе ВСП использовались статистические методы анализа, в основном рассчитываемые на основе среднеквадратичного отклонения на различных участках записи (длинных и коротких) и ошибки среднего. Вариабельность сердечного ритма оценивалась на основе результатов 24-часового холтеровского мониторирования. У обследованных пациентов не обнаружены нарушения ритма и проводимости. Определялись следующие показатели: **MEAN** – средняя величина ЧСС, **SDNN** – стандартное отклонение величин интервалов N–N за весь рассматриваемый период; **SDANN** – стандартное отклонение величин усредненных интервалов RR (N–N), полученных за все 5-минутные отрезки, на которые поделен период регистрации, **SDNNI** – среднее значение этих стандартных отклонений по всем 5-минутным отрезкам, **rMSSD** – квадратный корень из суммы квадратов разностей между длительностями последовательных пар интервалов). При исследовании вариабельности сердечного ритма анализировались как средние величины за сутки, так и отношения ночных величин данных показателей к дневным) [Татаринцев П. Б., Молчанова Ж. И., Радыш И.В. и др. 2019]. Характер вегетативной дисфункции у пациентов 4 групп определялся на основе анализа гистограммы RR-интервалов (анализ характера распределения за сутки).

Генетическое исследование. В генетическое исследование вошли пациенты из общей выборки, давшие письменное информированное согласие на проведение генетического исследования (n = 49). Генетическое исследование в виде генотипирования генов системы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а именно генов *AGT*, *AGTR1*, *ACE*, а также гена *ITGB3* и *PPARG*, происходило на базе Учебно-научной лаборатории молекулярно-биологических методов исследования кафедры биологии и общей генетики и кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН. Методом выбора являлось исследование генных полиморфизмов при использовании полимеразной цепной реакции методом горизонтального электрофореза в агарозном геле с детекцией продуктов амплификации. Используемым материалом для проводимого исследования являлась ДНК, отобранная из образцов крови обследуемых, с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Синтол» и фирма «Литех», г. Москва).

Выполнялась ПЦР генов РАС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3*, гена, активируемого пролифератами перокси-сом *PAARG*. Проводилось генотипирование по полиморфным маркерам генов: *ACE rs 4646994* полиморфизм *Alu I/D*; *AGT rs699* и *4762* полиморфизм *T704C*, *C521T (M235T и T174M)*; *AGTR1 rs5186* полиморфизм *A1166C*; *ITGB3 rs5918* полиморфизм *T1565C (Leu33 Pro)* или традиционно *A1/A2*; *PPARG rs1801282* полиморфизм *C/G (Pro12Ala)*. Генотипирование полиморфных аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «SNP-экспресс» со следующей за ней электрофоретической детекцией получаемых продуктов по общепризнанной методике.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat LE 7.3.0 (AnalystSoft, Inc.). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности отличий полученных данных применяли *U*-критерий Манна – Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0,05$). Статистическая обработка полученных данных лабораторного, инструментального методов обследования проведена с использованием метода углового преобразования Фишера для оценки значимости долей различий. На основе коэффициента вариации оценивалась однородность групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Анализ частот полиморфизмов изучаемых генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД

Так как активность белков PAC и их ассоциативные связи с генами *PPARG*, *ITGB3*, по данным литературы, зависят от наличия полиморфных маркеров генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, в исследовании был проведен анализ наличия различий в частотных характеристиках указанных генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД. Результаты представленного исследования демонстрируют Таблицы 2 и 3.

Таблица 2 – Частота генотипов и аллелей генов по анализируемым полиморфизмам *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*, *PPARG* в анализируемых группах

Генотипы (замена аминокислот). Аллели	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 31)	$p \leq 0,05$	Популяционные частоты	$p \leq 0,05$
Ген ACE rs4646994					
<i>II</i>	0,588^x	0,388	0,09	0,261 (n = 117) ¹	0,004 0,089
<i>ID</i>	0,25	0,29	НД	0,443	0,053 0,057
<i>DD</i>	0,162	0,322	0,097	0,296	0,097
Аллель <i>D</i>	0,287	0,467	0,11	0,517	0,031
AGT rs699					
<i>TT (M235M)</i>	0,205	0,188	НД	0,314 (n = 115) ²	0,071
<i>TC (M235T)</i>	0,54	0,577^x	НД	0,40	0,02
<i>CC (T235T)</i>	0,255	0,255	НД	0,21	НД
Аллель <i>C</i>	0,53	0,54	НД	0,41	0,097
AGTR1 rs5186					
<i>AA</i>	0,54	0,48	НД	0,66 (n = 115) ²	0,03
<i>AC</i>	0,375	0,48	НД	0,294	0,027

Продолжение Таблицы 2

CC	0,085	0,04	НД	0,046	НД
Аллель С	0,27	0,28	НД	0,193	НД
<i>ITGB3 rs5918</i>					
TT(A1/A1)	0,915^{**}	0,67	0,017	0,724 (n = 858) ³	0,015
TC (A1/A2)	0,0425^{**}	0,33	0,003	0,257	0,003
CC (A2/A2)	0,0425	0	0,081	0,019	0,055
Аллель С (A2)	0,0638 [×]	0,165	НД	0,15	НД
<i>PPARG rs1801282</i>					
CC(Pro12Pro)	0,4965	0,70	0,08	0,69 (n = 556) ⁴	0,042 (1)
CG(Pro12Ala)	0,42	0,27	НД	0,28	НД
GG (Ala12Ala)	0,0835	0,03	НД	0,03	НД
Аллель G	0,2935	0,17	НД	0,17	НД
Примечание – * – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия по генотипам и аллелям между группами 1 и 2; × – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия изучаемых групп в сравнении с популяционными данными; НД – отличия недостоверны; ¹ – [Глотов О. С., 2004]; ² – [Тугуз А. Р., 2011]; ³ – [Гончарова И. А., 2013]; ⁴ – [Бондарь И. А., 2014]					

Таблица 3 – Частота генотипов и аллелей генов по анализируемым полиморфизмам *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*, *PPARG* в анализируемых группах

Генотипы, аллели	Группа 3 (n = 17)	Группа 4 (n = 32)	$p \leq 0,05$	Популяционные частоты	$p \leq 0,05$
<i>AGT rs699</i>					
TT(M235M)	0,18	0,187	НД	0,314 (n = 115) ¹	$p2 = 0,07$
TC(M235T)	0,47	0,593[×]	НД	0,40	$p2 = 0,02$
CC(T235T)	0,35	0,22	НД	0,21	НД
Аллель С	0,585	0,52	НД	0,41	$p1 = 0,084$
<i>AGTR1 rs5186</i>					
AA	0,35^{**}	0,593	0,045	0,66 (n = 115) ¹	$p1 = 0,008$
AC	0,53[×]	0,407	НД	0,294	$p1 = 0,033$
CC	0,12 [*]	0 [×]	0,009	0,046	$p2 = 0,015$
Аллель С	0,385	0,204	0,091	0,193	$p1 = 0,052$

Продолжение Таблицы 3

Ген ACE rs4646994					
<i>II</i>	0,71^{×*}	0,32	0,03	0,261 (n = 117) ²	<i>p1</i> = 0,001
<i>ID</i>	0,29	0,25[×]	НД	0,443	<i>p1</i> = 0,067 <i>p2</i> = 0,018
<i>DD</i>	0 [×]	0,41[*]	0,001	0,296	<i>p1</i> = 0,001 <i>p2</i> = 0,11
Аллель <i>D</i>	0,145^{*×}	0,54	0,001	0,517	<i>p1</i> = 0,001
ITGB3 rs5918					
<i>TT</i>	0,82	0,72	НД	0,724 (n = 858) ³	НД
<i>TC</i>	0,18	0,25	НД	0,257	НД
<i>CC</i>	0	0,03	НД	0,019	НД
Аллель <i>C</i>	0,09	0,15	НД	0,15	НД
PPARG rs1801282					
<i>CC(Pro12Pro)</i>	0,65	0,593	НД	0,69 (n = 556) ⁴	НД
<i>CG(Pro12Ala)</i>	0,29	0,343	НД	0,28	НД
<i>GG(Ala12Ala)</i>	0,06	0,064	НД	0,03	НД
Аллель <i>G</i>	0,2	0,24	НД	0,17	НД
Примечание – * – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия по генотипам и аллелям между группами 3 и 4; × – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия изучаемых групп в сравнении с популяционными данными; НД – отличия недостоверны; ¹ – [Глотов О. С., 2004]; ² – [Тугуз А. Р., 2011]; ³ – [Гончарова И. А., 2013]; ⁴ – [Бондарь И. А., 2014]					

Анализ частотных характеристик генотипов изучаемых генов позволили выявить в анализируемых группах однонаправленные изменения частот генотипов по сравнению с популяционными данными для генотипов генов *AGT* и *ATRI*. Так, для полиморфизма *rs699* гена *AGT* отмечено снижение частоты генотипа *TT* и увеличение частоты генотипа *TC*, частота последнего имела достоверное отличие от частоты данного генотипа в популяции ($p \leq 0,02$). Так как в проводимых ранее исследованиях отмечено повышение активности ангиотензина II на 5% при наличии гетерозиготного генотипа *TC* гена *AGT*, данный генотип может повышать риск развития АГ и, соответственно, быть отнесен к генетическим маркерам развития АГ [Dickson M.E., 2007].

Для гена *AGTR1* отмечено снижение для обеих групп генотипа *AA* по сравнению с популяционными данными (для 2-й группы достоверно при $p \leq 0,03$) и повышение частоты генотипа *AC* (для 2-й группы достоверно по сравнению с популяционными данными при $p \leq 0,027$). Учитывая тот факт, что замена аденина в 1166-м положении на цитозин приводит к изменению функциональной активности рецепторов к ангиотензину II, повышение частоты данного генотипа

также рассматривается с позиций одного из генетических маркеров АГ [Bonardeaux A., 1994].

Изменение частотных характеристик генотипов генов *ACE*, *ITGB3*, *PPARG* рассматривались нами уже с позиций развития возможных осложнений при АГ. Следует отметить, что для пациентов 1-й группы было характерно доминирование защитных аллелей всех трех генов. Так, для 1-й группы отмечено достоверное по сравнению с популяцией ($p \leq 0,004$) повышение частоты генотипа *II* гена *ACE* и достоверное снижение аллеля *D* ($p \leq 0,031$).

Достоверное повышение по сравнению с популяционными данными частоты генотипа *TT(A1/A1)* гена *ITGB3* ($p \leq 0,015$) может рассматриваться как защита от развития в дальнейшем у пациентов 1-й группы сердечно-сосудистых катастроф. При сравнении частот изучаемых генотипов в группе пациентов моложе 60 лет (группа 1) выявлено снижение ($p \leq 0,042$) по сравнению с популяционными частоты аллеля *C* гена *PPARG*, что может быть ассоциировано со снижением риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа у пациентов данной группы [Bondar' I. A., 2014].

Анализ частотных характеристик генотипов изучаемых генов у пациентов с АГ в зависимости от ночного профиля АД (группы 3,4 Табл.3) мы начали с гена, отражающего тромбоцитарно-сосудистую дисфункцию – это ген *ITGB3*. На основе данного гена синтезируется тромбоцитарный рецептор интегрин-3, отвечающий за необратимую агрегацию тромбоцитов. В данном исследовании частотная характеристика минорного аллеля *C* (*A2*), ответственного за развитие сосудистой патологии у пациентов с ОКС и артериальной гипертензией, развивающейся в рамках метаболического синдрома, повышена не была, а в группе 3 отмечалась тенденция к повышению генотипа *TT* и снижению аллеля *C* данного гена.

Анализ частот генотипов гена *AGT* rs699, приводящего к замене *M235T*, привел к следующим результатам: в обеих группах отмечено снижение частоты генотипа *TT* по сравнению с популяционными данными, действительно для 4-й группы с вероятностью 93% и соответствующему повышению в обеих группах генотипа *TC* по сравнению с популяционными данными, действительно для 4-й группы на 98 %-м уровне значимости ($p = 0,02$).

Таким образом, нарастание частоты генотипа *TC* гена *AGT* по сравнению с популяционными данными объединяет обе группы в рамках общей патологии в виде эссенциальной АГ.

Анализ изменения частотных характеристик полиморфизма *I/D* гена *ACE* привел к следующим результатам. Для 3-й группы пациентов с эссенциальной АГ отмечено достоверное повышение генотипа *II* и снижения аллеля *D* как при популяционном, так и при межгрупповом сравнении. У 4-й группы пациентов отмечено типичное для АГ повышение генотипа *DD* гена *ACE*, приводящего к повышению активности белка ангиотензина в плазме крови пациентов с АГ и рассматриваемого в качестве гена-кандидата, увеличивающего частоту развития АГ [Dickson M. E., 2007]. Далее нами был проведен анализ частоты полиморфных маркеров генов *AGTR1* rs5186 и *PPARG* rs18001282. Минорная аллель *C* гена *AGTR1* rs5186 и мажорная аллель *C* (*Pro12Pro*) гена *PPARG*

rs18001282 рассматриваются в литературе как факторы риска развития инсулинорезистентности [Бондарь И. А., 2014]. При этом механизмы их реализации различны. Так, ген *PPARG rs18001282*, обеспечивая синтез рецептора γ , активируемого пролифераторами пероксисом, обеспечивает реализацию тканевых эффектов РАС при повышении активности белков данной системы.

Следует отметить, что для 3 и 4 групп не отмечено изменение частотных характеристик генотипов данного гена по сравнению с популяционными данными. Однако наблюдаемое в норме ночное снижение АД, развивающееся на фоне повышения тонуса парасимпатического звена иннервации вегетативной нервной системы, всегда сопровождается развитием инсулинорезистентности.

Анализ частот генотипов гена *AGTR1* позволяет предположить, что достоверное по сравнению с популяционными данными увеличение частоты в 3-й группе пациентов без адекватного ночного снижения АД генотипов *AC*, *CC* может быть сопряжено с изменением характера вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Для подтверждения факта наличия вегетативной дисфункции было проведено холтеровское мониторирование ритма сердца и установлено, что в 3-й группе вегетативная дисфункция встречалась достоверно чаще: 83,4% против 64,5% во 4-й группе пациентов.

Полученные данные генетического анализа показывают, насколько различны генетические маркеры, участвующие в регуляции активности белков РАС, реализации их тканевых эффектов (ген *PPARG*) и влияния на эндотелиальную дисфункцию (ген *ITGB3*) у пациентов с АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и ночной динамики АД.

Полученные результаты подтверждают возможность существования различной активности белков РАС за счет наличия однонуклеотидных замен в соответствующих генах и проводить дальнейшее исследование по изучению регуляторных особенностей при реализации управления деятельностью сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ без метаболического синдрома именно с учетом данных результатов.

2. Линейный и нелинейный анализ данных СМАД у пациентов с АГ без метаболического синдрома

По величине суточного АД все четыре группы достоверно отличались по основным показателям от группы сравнения (Таблицы 4 и 5). Достоверное отличие по ЧСС от группы сравнения наблюдалось во второй группе пациентов. Также все четыре группы отличались достоверно от группы сравнения по величинам индекса площади АДс и АДд и индексу времени. Таким образом, несмотря на проводимую терапию, сохраняются достоверные отличия всех 4 групп от группы сравнения. Особое внимание следует уделить интегративным показателям в виде ДП и СТАД в связи с их однонаправленными изменениями в 4 группах при сопоставлении с группой сравнения. Межгрупповые отличия при линейном анализе, в основном, связаны с характером группировки. При нелинейном анализе общим для всех 4 групп было снижение процента 24-часового ритма и увеличение коэффициента вариации для АД. Анализ ЦИ выявил достоверные межгрупповые отличия для 3-й и 4-й групп, что также связано с особенностью проводимой группировкой.

Таблица 4 – Показатели линейного анализа

Показатель	Группа сравнения (N = 15)	Группа 1 (N = 31)	Группа 2 (N = 41)	Группа 3 (N = 32)	Группа 4 (N = 40)
Офисное САД, мм рт. ст.	123,80±1,2	153,0±1,1*	154,7±1,1*	155,3±1,1*	149,9±1,02*
Офисное ДАД, мм рт. ст.	75,60±1,74	87,6±1,54*	86,2±1,1*	87,2±1,8*	86,7±1,1*
САДднев, мм рт. ст.	121,30±1,85	142,5±2,6*	139,5±1,1*	141,4±2,5*	140,0± 1.4*
САДночн, мм рт. ст.	104,60±2,05	133,25±4,20*	128,60±2,19*	142,1±2,4*	119,75±1,9*•
ДАДднев, мм рт. ст.	76,80±2,01	80,4±2,92	76,30±1,12	78,1± 2,1	78,6± 1,81
ДАДночн, мм рт. ст.	63,60±1,01	73,2±2,81*	67,9±2,3+	76,4±2,5 *	64,7± 1,9 •
ЧССднев, уд/мин	75,90±1,24	74,9±1,91	71,40±1,32*	73,8 ±1,82	72,5±1,73
ЧССночн, уд/мин	64,30±3,14	63,1±1,71	61,2±1,1	63,9±1,75	60,4± 0,9
Индекс времени САД, %	22,90±3,21	55,5±5,21*	63,20±4,12*	60,9±5,71*	57,8± 3,9*
Индекс времени ДАД, %	18,40±2,78	43,5±5,8*	37,60±3,22*	42,7± 5,8*	38,4± 2,91*
Индекс площади САД, %	4,90±3,42	11,2±2,09*	15,10±1,88*+	13,5±3,8*	12,8±2,11*
ДП среднее за 24 ч (средний)	89,60±0,27 (средний)	102,90±2,45 (низкий)	95,41±1,60 (низкий)	99,5±2,40 (низкий)	97,0±1,9 (низкий)
СТАД средняя за 24 ч	0,62±0,002 (100%)	0,58±0,009* (93%)	0,56±0,006* (90%)	0,54±0,08* (87%)	0,57±0,07* (92%)
<i>Примечание – p ≤ 0,05 достоверность отличия при сравнении * групп с АГ с группой сравнения, • достоверность отличия групп с АГ между собой</i>					

Таблица 5 – Показатели хроноструктуры суточного профиля САД, ДАД и ЧСС (M ± m) (нелинейный анализ)

Показатель	Группа сравнения (N = 15)	Группа 1 (N = 31)	Группа 2 (N = 41)	Группа 3 (N=32)	Группа 4 (N=40)
Мезор					
САД, мм рт. ст.	114,36±1,00	137,95±1,52*	136,20±3,04*	140,3±0,14*	135,2±1,37 *•
ДАД, мм рт. ст.	71,15±1,52	78,9±1,13*	77,05±1,02*	77,9±0,42*	78,0±1,73*

Продолжение Таблицы 5

ЧСС, уд/мин	72,16±1,05	74,15±1,30	75,25±1,73	75,0±1,9	74,4±1,13
Магнитуда					
САД, мм рт. ст.	18,06 ±1,60	25,05±1,52*	23,25±2,22	21,5±0,99	26,8±0,28*•
ДАД, мм рт. ст.	15,5±0,95	16,90±1,98	17,30±2,90	13,65±0,31	20,55±0,6*•
ЧСС, уд/мин	16,31±0,90	18,37±1,64	19,20±2,22	16,03±0,01	21,5±0,56*•
Мощность (% ритма)					
САД, %	57,38±3,76	44,95±1,73*	33,70±3,74*+	35,45±4,8*	43,2±2,9*
ДАД, %	51,07±2,27	38,40±2,26*	31,95±1,02*	36,05±3,9*	34,3±0,63*
ЧСС, %	53,95±5,53	51,40±0,14	44,05±2,72	45,9±4,3	49,55±1,16
Коэффициенты вариации					
САД, %	6	9	6	9	6
ДАД, %	8	12	10	15	9
ЧСС, %	10	10	10	12	11
Циркадные индексы					
САД, мм рт. ст.	1,18±0,01	1,19±0,02	1,16±0,01	1,0±0,01*	1,2± 0,03
ДАД, мм рт. ст.	1,18±0,04	1,07±0,07	1,08±0,02	1,05± 0,02*	1,2± 0,02•
ЧСС, уд/мин	1,20±0,02	1,10±0,03*	1,12±0,03*	1,17± 0,04	1,18± 0,02
ДП	1,35±0,006	1,27±0,043	1,27±0,03	1,12±0,02*	1,39±0,007•
Примечание – $p \leq 0,05$ достоверность отличия при сравнении * групп с АГ с группой сравнения, • достоверность отличия групп с АГ между собой					

Таким образом, с помощью линейного и нелинейного анализа, а также используя интегративные показатели (ДП, СТАД) удалось выявить доминирование общих отличий у пациентов с АГ от группы сравнения, что расценено как проявление гемодинамического аллостаза.

3. Анализ variability сердечного ритма и вегетативного статуса пациентов с АГ

Учитывая данные литературы об участии вегетативной дисфункции (симпатикотония [Hering D., Esler M. D., Krum H., 2011]) в изменении характера регулирования ночного АД, нами были исследованы особенности вегетативного регулирования ЧСС на основе суточного холтеровского мониторирования с использованием статистических показателей и анализа RR-интервалов (гистограмма). Анализ среднесуточных статистических показателей позволил прийти к заключению, что данные величины имеют признаки гомеостатического регулирования. Выявленное при нелинейном анализе увеличения процента ультрадианных ритмов по сравнению с 24-часовым позволило нам провести анализ

соотношения ночных к дневным показателям вариабельности сердечного ритма (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей ВСП днем и ночью в анализируемых группах

<i>Показатели ВСП</i>	<i>Норма</i>	<i>Группа 1 n = 31</i>	<i>Группа 2 n = 41</i>	<i>Группа 3 n = 32</i>	<i>Группа 4 n = 40</i>
Коэфф. вариации средний (К.В.)	0,16	0,11	0,12	0,12	0,11
К.В. ночь/день	0,66	0,8	0,8	0,6	1
SDNN ночь/день	0,94	0,86	0,97	0,7	1,08
SDANN ночь/день	0,76	1,16	0,89	0,68	1,13
SSDNNI ночь/день	1,3	1,16	1,15	1,06	1,04
rMSSD ночь/день	1,7	1,92	2,02	0,86	1,29
MEAN ночь/день	1,31	1,16	1,11	1,12	1,15

Полученные данные при анализе ВСП в 4-х анализируемых группах, особенно сопоставление отношения ночных величин к дневным, указывает на зависимость изучаемых показателей от возраста и характера ночного снижения АД. Данные Таблиц 6 и 7 доказывают, что эти факторы влияют на характер изменения АД, в том числе, и за счет выраженной вегетативной дисфункции. Так, во всех 4 группах отмечено снижение коэффициента вариации сердечного ритма, изменение его ночного и дневного соотношения по сравнению с нормой. Снижено отношение средних ночных величин ЧСС по сравнению с дневными по отношению к группе сравнения. Наиболее снижены характеристики среднеквадратичного отклонения в различных его вариациях у пациентов с отсутствием ночного снижения АД, что может свидетельствовать о выраженном нарушении ВСП именно в данной группе пациентов. Анализ показателя rMSSD, отражающего способность регуляторных воздействий в обеспечении свойства концентрации синусового ритма, свидетельствует о ее нарушении максимально в группе у пациентов после 60 лет. Данные Таблицы 7 позволяют выявить выраженную вегетативную дисфункцию при регуляции сердечного ритма у пациентов до 60 лет (доминировала кривая со сдвигом влево, отражающую повышение активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы) и у пациентов с отсутствием снижения АД в ночное время (у 22,2% пациентов отмечалась симпатикотония, у 44,4% отмечалось повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы).

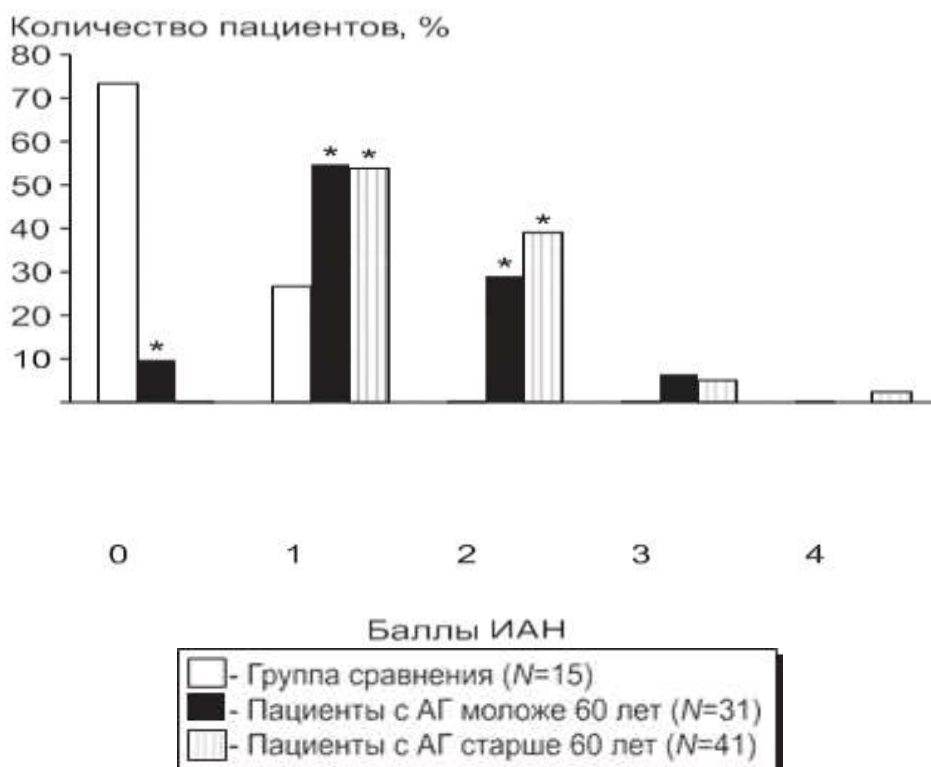
Таблица 7 – Характеристики вегетативной дисфункции регуляции сердечного ритма у пациентов в анализируемых группах

Признак (наличие/отсутствие изменения характера распределения гистограммы RR-интервалов), % пациентов	Группа 1, n = 31	Группа 2, n = 41	Группа 3, n = 32	Группа 4, n = 40
Без вегетативной дисфункции	5,5	41,9•	16,6	35,5*
Со сдвигом распределения вправо (симпатикотония)	27,7	16,1	22,2	19,4
Со сдвигом распределения влево (парасимпатикотония)	50•	29	44,4	32,3
Двугорбое распределение	16,8	13	16,8	12,8
<i>Примечание</i> – p < 0,05 достоверность отличия • при сравнении 1-й и 2-й группы, * при сравнении 3-й и 4-й группы				

4. Определение роли гемодинамического аллостаза в формировании аллостатической нагрузки на организм на основе расчета ИАН у пациентов с АГ без метаболического синдрома

Изменённость интегративных показателей, определяющих деятельность сердечно-сосудистой системы, позволяет обсуждать аллостатический механизм регулирования состояния центральной гемодинамики (постоянство в изменениях, несмотря на проводимую терапию) у пациентов с АГ без метаболического синдрома.

Учитывая тот факт, что уровень АД является ведущей переменной по величине своего вклада в определение ИАН [McEwen В. С., 2002], мы рассчитали значение данного индекса для 1-й и 2-й групп в зависимости от возраста (Рисунок 1). Увеличение доли пациентов 2-й группы (пациенты с АГ старше 60 лет) при ИАН в 2 балла по сравнению с 1-й группой (пациенты с АГ моложе 60 лет) мы связываем с зависимым от возраста увеличением основных биохимических показателей. При этом величины показателей не выходили за пределы физиологической нормы. Данный факт, а также отсутствие у пациентов метаболического синдрома позволяют утверждать, что повышение уровня ИАН в обеих группах связано с сохраняющимся, несмотря на проводимую терапию, гемодинамическим аллостазом. Таким образом, можно сделать вывод, что гемодинамический аллостаз у пациентов с адекватной терапией АГ вносит свой вклад в ИАН вне зависимости от возраста пациентов.



Примечание – * $p \leq 0,05$ достоверность отличия между группой сравнения, 1-й и 2-й группой

Рисунок 1 – Оценка индекса аллостатической нагрузки (ИАН)

Зависимость ИАН от характера ночного снижения АД носила ряд закономерностей (см. Таблицу 8).

Таблица 8 – ИАН и параметры гемодинамики в зависимости от ночного изменения АД

% пациентов в группе	Группа сравнения, n = 15	Группа 3, n = 32	Группа 4, n = 40
АДс \geq 120 мм рт. ст.	30	100*	100*
АДд \geq 80 мм рт. ст.	27	37,5	40
ЧСС \geq 80 уд. в мин.	7	21,9 ^x	10
ЦИ (АДс, АДд, ЧСС) \leq 1	0	21,8 ^{x*}	0

Продолжение Таблицы 8

Размах, % пациентов, САД \geq 45 мм рт. ст.	0	10	41,5**
Размах, % пациентов, ДАД \geq 33 мм рт. ст.	0	18,8	63,4**
Размах, % пациентов ЧСС \geq 32 уд. в минуту	0	37,5*	48,7*
Баллы ИАН			
0	73,3*	3,1	5
1-2	26,7	87,5*	90*
3-4	0	9,3	5
Примечание – $p < 0,05$ достоверность отличия \times между 3-й и 4-й группой; * 3-й и 4-й группой с группой сравнения			

Следует отметить, что пациенты 3-й и 4-й групп имели статистически значимые отличия по уровню аллостатической нагрузки в 1 и 2 балла по сравнению с группой сравнения, но статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Сравнительный анализ процента пациентов в обеих группах с измененными гемодинамическими параметрами и сопоставление их с группой сравнения и между собой позволяют выявить ведущие гемодинамический механизм формирования аллостатической нагрузки в зависимости от характера ночного снижения АД. Так, для 3-й группы пациентов было характерно увеличение числа пациентов с ЧСС более 80 ударов в минуту и пациентов с одновременным снижением ЦИ по всем трем показателям в виде АДс, АДд и ЧСС менее 1, что косвенно подтверждает участие симпатoadренальной системы в изменении суточного профиля АД и ЧСС. В 4-й группе отмечен достоверный рост процента пациентов с увеличенным размахом для АДс и АДд по сравнению с 3-й группой и соответственному повышению ИАН также на 1 и 2 балла. Далее в исследовании на основании полученных данных были разработаны критерии для верификации гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки у пациентов с АГ без метаболического синдрома (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели, характеризующие гемодинамический аллостаз и аллостатическую нагрузку на гемодинамику у пациентов с АГ

Показатели	Гемодинамический аллостаз	Методы диагностики	Аллостатическая нагрузка
САД _{днсв} САД _{ночн} ДАД _{днсв} ДАД _{ночн}	Отражают динамику патологического процесса	Анализ СМАД с помощью программ EZDoctor (индивидуальные показатели) и Chronos-Fit (индивидуальные + групповые)	—

Продолжение Таблицы 9

Циркадный индекс для АД, СТАД и ДП	Отражает нарушение регуляторных воздействий день-ночь	Анализ СМАД (EZDoctor, Excel)	ЦИАД ≤ 1 : уровень аллостатической нагрузки
ДП	Отражает особенности метаболизма тканей	Анализ СМАД (EZDoctor, Excel)	—
СТАД	Отражает особенности перфузии тканей	Анализ СМАД (EZDoctor, Excel)	—
Коэффициент вариации АД	Отражает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, оценка однородности группы по показателю	Приложение Excel	—
Мощность колебаний (% ритма) для АД	Отражает появление ультрадианных ритмов при АГ	Анализ СМАД (Chronos-Fit)	—
Индекс нагрузки площадью и временем, %	—	Анализ СМАД (EZDoctor, Excel)	Основная причина поражения органов-мишеней
Мощность колебаний (% ритма) для АД с определением 12-, 4-, 6- и 8-часовых ритмов	—	Анализ СМАД (Chronos-Fit)	Отражает изменения ультрадианных ритмов при нарушении водно-солевого обмена на фоне АГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги проведенного исследования

1. При проведении анализа полиморфных маркеров генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*, *PPARG* в группе пациентов с АГ без снижения (группа 3) и в возрасте старше 60 лет (группа 2) выявлены достоверные отличия в частотах изучаемых генов как при популяционном (группа сравнения), так и при межгрупповом сравнении ($p \leq 0,05$), что позволяет говорить о возможности существования различных генетических маркеров АГ у лиц без адекватного ночного снижения АД и у лиц молодого возраста, отвечающих за особенности фенотипического течения АГ. Так, у лиц до 60 лет отмечено преобладание защитных аллелей генов *ACE*, *PPARG*, *ITGB3*.

2. У пациентов до 60 лет доминирует защитный по метаболическому синдрому генотип *PP* гена *PAARG*, что является подтверждением факта формирования в группе 1 изолированной АГ. У пациентов с отсутствием ночного снижения АД отмечено достоверное повышение генотипа *AC* гена *AGTR1* ($p = 0,045$ - группа 3; $p = 0,008$ – сравнение с популяционными частотами), что в отсутствие достоверного изменения частотных характеристик гена *PPARG* позволяет предполагать участие полиморфизма именно гена *AGTR1* в реализации инсулинорезистентности в ночное время.

3. Несмотря на проводимое гипотензивное лечение у пациентов с АГ без метаболического синдрома отмечено сохранение вегетативной дисфункции, определяемой на основе анализа данных ВСП и гистограмм RR-интервалов. Характер вегетативной дисфункции зависит от возраста (преобладает у пациентов до 60 лет) и чаще наблюдается у пациентов с отсутствием ночного снижения АД.

4. Анализ суточной гемодинамики на основе линейного (нагрузка временем и площадью %) и нелинейного анализа (% ритма) данных СМАД с расчетом интегративных показателей (ЦИ для АД, ЧСС, ДП; СТАД, ДП) позволил визуализировать состояние гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома, которое не зависит от возраста и характера ночного снижения АД и характеризует АГ в целом.

5. Наличие гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома приводит к формированию аллостатической нагрузки на организм, оцениваемой по уровню ИАН. Наличие вегетативной дисфункции у пациентов до 60 лет и изменение ночного профиля АД являются самостоятельными факторами риска ее развития.

Практические рекомендации. В результате исследования показана целесообразность использования анализа вегетативной дисфункции для подбора терапии, направленной на уменьшение числа обострений АГ, своевременно создавая группы риска. Результаты проведенного исследования также позволяют рекомендовать использование интегральных показателей, отражающих гемодинамический аллостаз у пациентов с АГ и определение ИАН для медикаментозной коррекции параметров аллостаза при эссенциальной АГ.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Выполненное исследование демонстрирует возможности дальнейшего изучения патогенеза артериальной гипертензии, разностороннее исследование патогенетических механизмов особенностей развития АГ в зависимости от возраста пациентов и хронобиологических особенностей реализации АГ и сочетании АГ с метаболическим синдромом в рамках формирования гемодинамического аллостаза и аллостатической нагрузки на организм. Данное направление исследования актуально в связи с разработкой подходов к снижению аллостатической нагрузки на организм и возможного замедления старения организма.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Луканина, А. А. Особенности ассоциации генов РААС при АГ / А. А. Луканина, Т. Ю. Зотова // 18-й конгресс РОХМиНЭ, 10-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», III всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России (г. Нижний Новгород, 26–27 апреля 2017 г.).

2. Зотова, Т. Ю. Особенности гемодинамического аллостаза у пациентов с изолированной АГ и АГ, развившейся на фоне метаболического синдрома / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, А. П. Денисова // 19-й конгресс РОХМиНЭ, 11-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», IV всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России (г. Ростов-на-Дону, 25–26 апреля 2018 г.).

3. Zotova, T.Yu. Opportunities of Studying Chronostructure Disorders of Central Hemodynamic Parameters Based on the Use of Circadian Index for Systolic and Diastolic Blood Pressure / T. Yu. Zotova, A. A. Lukanina, M. L. Blagonravov // World Heart Journal. – 2021. – Vol. 13, iss. 1. – P. 153.

4. Zotova, T.Yu. Distribution of polymorphic marker of genes of the renin-angiotensin system RAS (AGT, AGTR1, ACE), ITGB3, PPARG in patients with essential arterial hypertension depending on the nature of the nocturnal decrease of BP / T. Yu. Zotova, M. M. Azova, A. A. Lukanina, A. A. Aissa, M. L. Blagonravov. – DOI: 10.46300/91011.2021.15.24 // International Journal of Biology and Biomedical Engineering. – 2021. – № 15. – P. 212–218.

5. Zotova, T.Yu. Features of the formation of the blood pressure time load in patients with arterial hypertension without metabolic syndrome. Особенности формирования нагрузки временем АД у пациентов с АГ без метаболического синдрома /Т. Ю. Zotova, А. А. Lukanina, М. Л. Blagonravov // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 282–289.

6.Зотова Т. Ю., Луканина А. А., Тюрина В. В. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома на фоне применения гипотензивной терапии//Российский кардиологический журнал.2022. Т. 27, № S6. С.8.

7. Distribution of Polymorphic Markers of Genes Encoding the Renin-angiotensin System (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3, PPARG in patients With Essential Hypertension Depending on the Age / T. Zotova, M. Azova, A. Lukanina, A. AitAissa, M. Blagonravov // International Journal of Biology and Biomedical Engineering. – 2022. – Vol. 16, № 13. – P. 105–111.

8. Зотова, Т. Ю. Параметры гемодинамического аллостаза у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией различных возрастных групп / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, М. Л. Благонравов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 5. – С. 545–552.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДП – двойное произведение

ИАН – Индекс аллостатической нагрузки

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

МАУ – микроальбуминурия

ОТ – окружность талии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СТАД – структурная точка АД

ЦИ – циркадный индекс

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
PPARG–ген, активируемый пролифераторами пероксисом

РЕЗЮМЕ

кандидатской диссертации А. А. Луканиной «Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии в зависимости от возраста и полиморфизма генов системы PAC (*ACE, AGT, AGTR1*), *ITGB3* и *PPARG*».

В представленном диссертационном исследовании было проведено изучение особенностей клиничко-генетических и хронобиологических аспектов формирования эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) без метаболического синдрома в зависимости от возраста пациентов и характера ночного снижения АД на основе анализа СМАД, оценки вариабельности сердечного ритма и изучения полиморфных маркеров генов PAC (*ACE, AGT, AGTR1*), гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3*, гена, активируемого пролифератами пероксисом *PPARG*. Результаты изучения данных полиморфных маркеров генов позволили говорить о возможности существования различных генетических маркеров АГ, отвечающих за особенности фенотипического течения АГ у лиц без адекватного ночного снижения АД и у лиц молодого возраста. Несмотря на проводимое гипотензивное лечение у пациентов с АГ без метаболического синдрома, отмечено сохранение вегетативной дисфункции, определяемой на основе анализа данных ВСР и гистограмм RR-интервалов. Характер вегетативной дисфункции зависит от возраста (преобладает у пациентов до 60 лет) и чаще наблюдается у пациентов с отсутствием ночного снижения АД. Данный факт требует дальнейшего изучения вегетативного статуса у пациентов с АГ для подбора адекватной терапии по предупреждению обострений в течении АГ. Был проведен сравнительный анализ особенностей центральной суточной гемодинамики у пациентов на основе линейного (нагрузка временем и площадью %) и нелинейного анализа (% ритма) данных СМАД с расчетом интегративных показателей (ЦИ для АД, ЧСС, ДП, СТАД, ДП), который позволил визуализировать состояние гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома и не зависел от возраста и характера ночного снижения АД, а характеризовал АГ в целом. Было установлено, что наличие гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ без метаболического синдрома приводит к формированию аллостатической нагрузки на организм, оцениваемой по уровню ИАН.

Abstract

of the PhD thesis by A.A. Lukanina: “Pathogenetic features of the daily dynamics of blood pressure in essential arterial hypertension depending on age and polymorphism of the genes of the renin-angiotensin system (RAS) (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), *ITGB3* and *PPARG*”.

In the presented dissertation research, we studied the features of clinical, genetic and chronobiological aspects of the formation of essential arterial hypertension (HT) without metabolic syndrome, depending on the age of patients and the nature of the nocturnal blood pressure decrease, based on the analysis of ABPM, assessment of heart rate variability and the study of polymorphic markers of renin-angiotensin system (RAS) genes (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), the gene for irreversible platelet aggregation *ITGB3*, the gene activated by peroxisome proliferator-activated receptor (*PPARG*). The results of the study of these polymorphic markers of genes made it possible to speak about the possibility of the existence of various genetic markers of HT, which are responsible for the peculiarities of the phenotypic course of HT in individuals without a proper nocturnal decrease of blood pressure and in young age. Despite the ongoing antihypertensive treatment in patients with hypertension without metabolic syndrome, there was a persistence of autonomic dysfunction, determined on the basis of the analysis of HRV data and histograms of RR intervals. The nature of autonomic dysfunction depends on age (predominant in patients under 60 years old) and is more often observed in patients with no nocturnal blood pressure dipping. This fact requires further study of the vegetative status in patients with hypertension in order to select proper therapy to prevent exacerbations during hypertension. A comparative analysis of the features of the central daily hemodynamics in patients was carried out on the basis of linear (time and space load, %) and non-linear analysis (% of the rhythm) of ABPM data with the calculation of integrative indicators (CI for BP, HR, DP), which made it possible to visualize the state of hemodynamic allostasis in patients with HT without metabolic syndrome and did not depend on age and the nature of the nocturnal blood pressure decrease, but characterized HT in general. It was found that the presence of hemodynamic allostasis in patients with hypertension without metabolic syndrome leads to the formation of an allostatic load on the body, assessed by the level of IAL.