

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени  
Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

**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

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель: **Зотова  
Татьяна Юрьевна**, доктор  
медицинских наук, профессор

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ 4****Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РАМКАХ ТЕОРИИ АЛЛОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 12**

- 1.1. Современные представления об мультифакторной природе эссенциальной гипертензии ..... 12
- 1.2. Понятие аллостаза и аллостатической нагрузки ..... 16
- 1.3. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний и их функциональная значимость при артериальной гипертензии..... 18
- 1.4. Гены регуляции артериального давления ..... 20
  - 1.4.1. Ген ангиотензиногена (*AGT*). *AGT rs699* и *4762*: полиморфизм *T704C*, *C521T* (*M235T* и *T174M*) .....20
  - 1.4.2. Ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*). Ген (*ACE rs4646994* полиморфизм *I/D*)..... 21
- 1.5. Ген сосудистого рецептора I типа к ангиотензину II (*AGTR1*). *AGTR1 rs5186* полиморфизм *A1166C*..... 21
- 1.6. Гены тромбоцитарно-сосудистой дисфункции ..... 22
  - 1.6.1. Ген гликопротеина тромбоцитарного рецептора интегрин  $\beta$ -3 (*ITGB3*) (рецептор тромбоцитарного гликопротеина IIIa). *ITGB3 rs5918* полиморфизм *T1565C* (*Leu33Pro*) или традиционно *A1/A2*
- 1.7. Гены молекулярных мессенджеров (сигнальных белков)..... 23
  - 1.7.1. Ген рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом у (*PPARG*). *PPARG rs1801282* полиморфизм *C/G* (*Pro12Ala*).....23

**Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 26**

- 2.1. Методика формирования групп, характеристика групп и методология проведения сравнительного анализа ..... 26
- 2.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования ..... 29
- 2.3. Бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления с определением стандартных величин ..... 29
- 2.4. Методика анализа полученных данных..... 32
  - 2.4.1. Линейный и нелинейный методы анализа СМАД .....32
  - 2.4.2. Оценка вариабельности сердечного ритма и характера его вегетативного управления по данным холтеровского мониторирования.....35
- 2.5. Генетическое исследование..... 38
  - 2.5.1. Забор ДНК из периферической крови
  - 2.5.2. Исследование полиморфизма генов *PAC* (*ACE*, *AGTR1*, *AGT*), гена *ITGB3*, гена *PPARG* .....40
- 2.6. Статистическая обработка данных..... 42

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 44**

- 3.1. Сравнительный клинико-лабораторный анализ и анализ суточного профиля АД у пациентов с АГ без метаболического синдрома до и после 60 лет (1-я и 2-я группа) и в зависимости от характера ночного снижения АД (3-я и 4-я группа)..... 44
- 3.2. Анализ частот полиморфизмов изучаемых генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД..... 46
- 3.3. Анализ показателей центральной гемодинамики по данным СМАД (линейный анализ) у пациентов с АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД ..... 54
- 3.4. Анализ вариабельности сердечного ритма и вегетативного статуса пациентов с АГ без метаболического синдрома (по данным холтеровского мониторирования) в зависимости от возраста (1-я и 2-я группы) и характера ночного снижения АД (3-я и 4-я группы)..... 59
- 3.5. Анализ величины ИАН для всей группа пациентов с АГ и для 1–4-й групп пациентов с АГ без метаболического синдрома ..... 64
- 3.6. Сопоставление данных по нагрузке временем в % у пациентов с АГ в зависимости от ночного профиля АД с интегративными показателями деятельности сердечно-сосудистой системы в виде циркадного индекса (ЦИ), структурной точки АД (СТАД), двойного произведения (ДП)..... 72

### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 79**

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ 92**

- Выводы..... 92
- Практические рекомендации ..... 94
- Перспективы дальнейшей разработки темы ..... 94

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 96**

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 97**

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 $\gamma$* ) 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 T., 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; Guidi 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; Lip S., 2020]. При этом исследований по изучению частоты встречаемости полиморфных маркеров генов *RAS* 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 симпатoadрeналовой системы [Остроумова О. Д., 2002; Богуш 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 Mosayar 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 PAC [*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 отсутствие 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 имени Патриса Лумумбы» 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 PAC (*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». Поданным доступным на официальном сайте Госкорпорации «Роскосмос», в период набора материала для данного исследования

(бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и артериальное давления у лиц с 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.

# **Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РАМКАХ ТЕОРИИ АЛЛОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Современные представления об мультифакторной природе эссенциальной гипертензии**

Эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия – это комплексное заболевание с мультифакторной природой, основным симптомом или клиническим проявлением которого является стойкое повышение артериального давления. Выше уже упоминался факт стойкой утраты трудоспособности из-за осложнений данного заболевания и его большая распространенность (хотя, отчасти, эта распространённость обусловлена эволюционными корнями).

Величину давления определяют четыре и более регуляторных систем. К основным можно отнести:

- 1) симпатический и парасимпатический отделы центральной нервной системы (ЦНС);
- 2) почечный контроль;
- 3) контроль эндокринной системы;
- 4) локальные регуляторы сосудистого тонуса (оксид азота и эндотелин).

Все компоненты этой многоуровневой системы имеют большую генетическую базу, которая подкреплена тем, что данное заболевание имеет длинные эволюционные корни, но влияние каждого отдельно взятого гена-кандидата неравнозначно [Маркель А.Л., 2017].

Разработанная в 70-х годах прошлого столетия концепция об адренергических рецепторах была перенесена на центральную нервную систему, и были получены данные о том, что «те структуры мозга, в которых присутствуют альфа-

арденорецепторы, могут контролировать уровень АД посредством контроля активности симпатических нервов на периферии. Среди структур центральной нервной системы большое значение придаётся узлам переднемедиального подбугорья (расположенным в гипоталамусе) – симптоингибиторная зона в области *nuclei tractus solitarii* продолговатого мозга, в которых расположены первичные синапсы синоаортальных барорецепторов и много норадренергических нейронов – в них находится высокая концентрация адреналина» [Reis D., 1980]. В результате такого состояния, как дефект синтеза норадреналина в нейронах головного мозга, возникает нарушение центрального норадренергического равновесия. У спонтанно гипертензивных крыс был найден именно такой дефект. У людей, испытывающих нервно-психическое напряжение или в геронтологической группе, снижается синтез норадреналина в головном мозге или происходит снижение чувствительности мозговой ткани ( $\alpha_2$ -адренергических рецепторов) к симпатическим стимулам. Эти процессы приводят к возрастанию активности симпатического отдела центральной нервной системы на периферии и, как следствие, повышению артериального давления. В этой связи можно рассматривать эссенциальную артериальную гипертензию как следствие гипостимуляции норадренергических нейронов зон головного мозга, участвующих в регуляции артериального давления [Кушаковский М. С., 2002].

Отдельного внимания заслуживают нарушения барорецепторного рефлекса. Не все компоненты механизма изменения барорефлекса ясны до конца. Ряд авторов считает, что снижение барорефлекса вторично, и не является причиной повышения артериального давления, а если и участвует, то в краткосрочной регуляции АД. В ряде исследований было установлено, что важнейшую роль в патогенезе эссенциальной гипертензии играет повышение симпатической импульсации (как проявление дисбаланса вегетативной нервной системы), в первую очередь, в почке. Если же говорить про новые механизмы активации симпатического отдела нервной системы, то среди них можно отметить дисфункцию кардиопульмонального рефлекса, определенную роль аортальной и синокаротидной зон, а также действие биологически активных веществ или

гормонов (так называемые гуморальные факторы) – таких как ангиотензин II, лептин, инсулин. В качестве примера: повышенный уровень инсулина в крови – мощный фактор, «активирующий симпатический отдел нервной системы, при длительном существовании такой ситуации и как её следствие развиваются инсулинорезистентность и весь каскад метаболического синдрома. Далее необходимо рассмотреть прогипертензивные эффекты от взаимодействия ренин-ангиотензиновой системы и симпатического отдела нервной системы. Основные механизмы: повышение симпатической активности, стимуляция ганглионарной передачи импульсов, повышение высвобождения катехоламинов, пресинапс – одновременное повышение высвобождение норадреналина и снижение его обратного захвата, постсинапс – повышение вазоконстрикторного ответа на норадреналин, ингибирование тонуса вагуса; ингибирование действия вагуса, стимуляция юкстагломерулярного аппарата. Основными результатами ответа будет вазоконстрикция и повышение сердечного выброса, при воздействии на вагус» [Конради А. О., 2012] – изменение ЧСС, и при воздействии на почку – повышение секреции ренина.

Бесспорным на нынешний момент остаётся факт, что сердечно-сосудистая заболеваемость напрямую связана с гиперактивацией симпатического отдела нервной системы и смертностью [Hering D., Esler M. D., Krum H., 2011].

Одним из ключевых звеньев механизма патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция. Клетки эндотелия при помощи антикоагулянтных факторов, цитокинов, оксида азота, протромботических факторов играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса. В норме в секреции этих компонентов есть баланс, и это обеспечивает целостность сосудистой стенки. При отсутствии патологии, давление потока крови изнутри на стенку сосуда является стимулом к высвобождению оксида азота. Когда ламинарный поток заменяется на турбулентный, то происходит изменение направления расположения клеток эндотелия и, как следствие, уменьшается выделение оксида азота. В течении времени измененная гемодинамика при гипертонической болезни будет являться пусковым моментом начала атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

Начинает преобладать вазоконстрикция, адгезия лейкоцитов, появляется готовность к образованию тромбов. С течением времени происходит уменьшение эластичности аорты и увеличение скорости пульсовой волны [Барсуков А.В., 2013]. Получено большое количество данных о том, что установлена связь между маркерами воспаления и высокими цифрами артериального давления. Предложены гипотезы о том, что воспаление, о котором рассказывалось выше, имеет иммунную природу.

В регуляции кровообращения важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [Harrison D. G., 2011]. РААС регулирует такие позиции, как баланс натрия и объём внеклеточной жидкости. Гиперактивация РААС коррелирует с развитием артериальной гипертензии и развитием атеросклероза, появлением инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Ангиотензин-II обладает выраженным провоспалительным действием. Это подтверждалось в клинических исследованиях с использованием БРА. При применении препаратов этой группы для лечения артериальной гипертензии значительно снижался уровень маркеров воспаления (через стимуляцию PPAR $\gamma$  рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом). Противовоспалительный эффект в этом случае не коррелирует со степенью снижения цифр артериального давления [Подзолков В. И., Писарев М. В., Затейщикова Д. А., 2018].

В рамках обсуждения субклинического воспаления обсудим некоторые аспекты метаболического синдрома. Висцеральное ожирение, компенсаторная гиперинсулинемия и повышенный уровень триглицеридов в крови – все эти состояния в основе своей имеют инсулинорезистентность. Эстрогеновые стероиды с эстрогеновой активностью, грелин, адипонектин, лептин, резистин, ангиотензиноген, цитокины, ингибитор активатора плазминогена-1 и другие вещества продуцирует висцеральная жировая ткань. При абдоминальном ожирении увеличивается не только количество адипоцитов и размер, но и происходит инфильтрация макрофагами клеток жировой ткани. Так как ряд биологических веществ является жирорастворимыми, то иммунные комплексы,

цитокины, оседая в жировых клетках, провоцируют и поддерживают воспалительный процесс. Адипоциты становятся инсулинорезистентны. По современным данным, чрезмерное потребление натрия, что является в ряде случаев причиной развития АГ, тоже генетически обусловленное и возрастзависимое состояние [Rosendorff С., 2005]. Несмотря на то, что исследователи не теряли всё это время интерес к проблематике механизмов развития АГ, по многим составляющим есть отличные друг от друга мнения. Именно поэтому процесс изучения не должен прекращаться во всём мировом сообществе.

## **1.2. Понятие аллостаза и аллостатической нагрузки**

Большинство работ по данной тематике посвящено развитию аллостаза при хроническом стрессе [Matzer F., 2018], и главной целью в этих исследованиях авторы ставят определение аллостатической нагрузки, т.е. выявление степени «напряженности» аллостаза, который проявляется в том, что органы и системы дают ответную реакцию сверх необходимого. Иной интерес представляет состояние аллостаза на одну из систем организма, в нашем случае это сердечнососудистая система в рамках артериальной гипертензии. Таким образом, гемодинамический аллостаз – это избыточное воздействие на систему всего комплекса факторов. В случае гемодинамического аллостаза это будет и нагрузка временем АД, и нагрузка площадью АД, и влияние «неблагоприятных» полиморфизмов генов-кандидатов сердечно-сосудистой системы, также клинический интерес в этом направлении представляет изменение суточного профиля двойного произведения. По этим параметрам оцениваются адаптивные реакции организма на воздействие извне. Циркадный профиль двойного произведения (рассчитывается как произведение ЧСС и АД) – это отношение дневных величин к ночным. Этот показатель, объединяя ЧСС и АД, хорошо отражает степень нагрузки на сердечно-сосудистую систему и тесно связан с тромбообразованием и потребностью миокарда в кислороде, с выраженностью



эндотелиальной дисфункции, с нейрогуморальным статусом, т.е. отражает, в том числе, перфузионную способность миокарда.

Отдельно, но в рамках нашего обсуждения, затронем тему структурной точки АД. По В.В. Шкарину, клиническое значение структурной точки артериального давления было недооценено. Структурная точка артериального давления – это отношение диастолического артериального давления к систолическому артериальному давлению. Это соотношение в норме «приближается к значениям пропорции «золотого сечения» и равно 0,618» [Цветков В.Д., 1984].

Для оценки «нормальности» функционирования системы была выведена зона норм – 0,5466–0,6819. При сохранении в организме зоны золотых сечений, поддерживается устойчивость системы, что является её стационарным режимом. Таким образом, пытаясь удержать заданные параметры, организм находится в состоянии «устойчивого неравновесия системы» (с диапазоном верхней/нижней границы – 0,7–0,55) [Шкарин В.В., 2002].

Использование в анализе данных СМАД, индекса двойного произведения и структурной точки артериального давления, наряду с анализом гистограммы RR-интервалов на предмет определения вегетативной дисфункции позволяют оценить адаптивные реакции организма на воздействие извне, т.е. аллостатическую нагрузку.

Особый интерес представляют поиски «возрастнойвилки», когда при наступлении определённого возраста уровень напряженности системы будет выше, до того момента, когда регуляция не попадёт опять в режим гомеостатического регулирования (старшая геронтологическая группа).

Значительное возрастание заболеваемости артериальной гипертензией к 60 годам является примером возрастзависимости заболевания. Аллостаза зависит от экзогенного фактора воздействия (в случае нашей работы – это полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний), в отличие от гомеостаза, при котором изменения, происходящие во внешней среде, играют менее

значительную роль для сохранения постоянства внутренней среды. Регуляция аллостаза происходит посредством взаимодействия вегетативной нервной системы, нейроэндокринной и иммунной систем. Именно поэтому есть возможность определения этого состояния при артериальной гипертензии.

Что касается понятия «аллостатическая нагрузка», то несмотря на то, что различные исследователи пытаются трактовать его по-разному, общепризнанные мировым сообществом авторы-исследователи данной тематики утверждают, что возможно его обозначение «как *истощение* нормальной ответной реакции на экзогенные и эндогенные стрессоры организма» [McEwen B. S., 2010].

### **1.3. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний и их функциональная значимость при артериальной гипертензии**

По данным В. А. Алмазова, генетическая предрасположенность АГ составляет около 50%. Таким образом, значительную роль в развитии АГ играет не просто генетический компонент, а именно ассоциации генетических полиморфизмов. Клиническое значение обнаружения одного «неблагоприятного» варианта, как правило, очень незначительное. Огромное значение для максимально раннего выявления и выделения групп риска, осуществления ряда превентивных мер и эффективного лечения имеет верификация генетического маркера отдельного гена-кандидата и его полиморфного варианта. На практике, возможность оценки прогнозирования развития популяционного (относительного) и индивидуального (абсолютного) риска задолго до клинических проявлений, посредством изучения ассоциации полиморфизма генов с различными течениями АГ, является крайне важной социально-экономической задачей для мирового медицинского сообщества. Этот факт подтверждается тем, что на настоящий момент полиморфные варианты более 150 генов являются генетической детерминантой сердечно-сосудистых заболеваний.

«Под руководством профессора Е.И. Шварца в начале 90-х годов прошлого столетия показано, что именно ассоциация полиморфных генов метаболизма

липидов и ренин-ангиотензиновой системы ассоциированы с предрасположенностью к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и другим сердечно-сосудистым заболеваниям» [Нефёдова Ю. Б. и др., 1998]. Учитывая, что рост заболеваемости эссенциальной АГ, являющейся полиэтиологическим заболеванием с наследственной предрасположенностью, резко возрастает после 60 лет, представляет интерес изучения частот полиморфных аллелей генов-кандидатов не только в хронобиологическом, но и в возрастном аспекте [Малыгина Н. А., 2011]. Среди генов-кандидатов гены, кодирующие активность белков ренин-ангиотензиновой системы (РАС), занимают особое место, так как именно различная степень активации белков данной системы в зависимости от полиморфизма генов [Гончарова И.А. и др., 2013] может приводить к формированию различной степени гиперволемии, являющейся одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе фиксации повышенных величин АД, в том числе и в ночное время.

В исследование включены полиморфизмы следующих генов: ген *ACE* – гена ангиотензинпревращающего фермента (полиморфизм *I/D*), ген *AGT* – гена ангиотензиногена (полиморфизм *M235T* и ассоциированный с ним *T174M*), ген *AGTR1* – ген рецептора 1-го типа (полиморфизм *A1166C*). Учитывая, тот факт, что ген *PPARG* кодирует белок-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, реализующий путем изменения экспрессии генома, в том числе, и метаболические эффекты генов *PAAC*, в исследование включен его полиморфизм *C68777G*, приводящий к замене пролина на аланин в позиции 12 аминокислотной последовательности синтезируемого белка [Temelkova-Kurktschiev T., 2004]. Включение в исследование гена *ITGB3* – гена необратимой агрегации тромбоцитов (полиморфизм *A1/A2*) обусловлено данными литературы о влиянии полиморфного аллеля *A2 (Leu33Pro)* данного гена на частоту развития АГ у пациентов с дислипидемией и ИБС [Гончарова И.А. и др., 2013].

Была оценена возможность влияния полиморфных маркеров генов РАС (*AGT*, *ACE*, *AGTR1*), *ITGB3*, *PPARG* на характер снижения ночного АД у пациентов с АГ путем сравнения частот встречаемости указанных полиморфных аллелей

генов у пациентов с адекватным ночным снижением АД и при его отсутствии с учетом возраста пациентов.

#### **1.4. Гены регуляции артериального давления**

Взаимодействие аллельных и неаллельных генов, в том числе генов регуляции артериального давления, между собой является сложным, в том числе потому есть влияние множества средовых факторов.

##### ***1.4.1. Ген ангиотензиногена (AGT). AGT rs699 и 4762: полиморфизм T704C, C521T (M235T и T174M)***

«Ангиотензиноген (AGT) отвечает за синтез сывороточного белка, относящегося к фракции альфа-глобулинов, синтезируемых печенью. Располагается данный ген в 1q42 локусе короткого плеча 1-й хромосомы, имеющего 5 экзонов» [Goodfriend T. L., 1996]». На данный момент известно около тридцати полиморфизмов гена ангиотензиногена, которые провоцируют замену аминокислот в структурах белков.

Особо стоит отметить полиморфизмы данного гена с заменой аминокислоты метионина на треонин в 174-м и 235-м кодонах (*M174T* и *M235T*, соответственно). В промоторной части в положении –6 (–6G/A) у данного гена встречается замена гуанина на аденин, оказывающая непосредственное влияние на взаимосвязь между ядерным фактором и промотором гена, которая уменьшает уровень транскрипции белка. Также данный полиморфизм гена AGT сцеплен с полиморфизмом M235T и, следовательно, оказывает влияние на уровень синтеза ангиотензиногена и одновременно ассоциирован с увеличением риска развития гипертензивных расстройств» [Лапаев Н. Н., 2019].

#### **1.4.2. Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE).**

##### **Ген (ACE rs 4646994 полиморфизм I/D)**

«Ангиотензинпревращающий фермент преобразовывает неактивный ангиотензин I в активный ангиотензин II, а также обладает возможностью инактивации брадикинина до неактивных метаболитов.

Полиморфизм I/D гена ACE отвечает за межиндивидуальные различия уровня АПФ. Данный полиморфизм – это присутствие (инсерции I) и отсутствие (делеции D) в 16-м интроне элемента *Alu* размером 287-й пары нуклеотидов» [RigatB., 1992].

«Различают гетерозиготный генотип ID, гомозиготный по делеции DD и гомозиготный по инсерции-II.

М.А. Dijk (2000) обнаружил, что у людей – носителей генотипа DD уровень АПФ в плазме крови в 2 раза выше, чем у лиц с генотипом II данного гена. При генетическом исследовании населения Российской Федерации было обнаружено преобладание генотипа ID у больных с АГ. Кроме того, отмечено, что распространенность аллеля D гена ACE в российской популяции выше, чем в европейской» [Лапаев Н. Н., 2019].

Крайне важно, что генотип DD повышает риск ишемической болезни сердца в 1,3 раза, инсульта – в 2 раза, инфаркта миокарда – в 1,5 раза, связано это с тем, что носители аллеля D имеют более высокие цифры артериального давления по сравнению с носителями генотипа II.

#### **1.5. Ген сосудистого рецептора I типа к ангиотензину II (AGTR1).**

##### **AGTR1 rs5186 полиморфизм A1166C**

«Ген AGTR1 рассматривается в качестве возможного маркера развития АГ, поскольку именно через рецепторы к ангиотензину II реализуются не только наиболее значимые гипертензивные реакции РААС, но и происходит стимуляция роста и пролиферации клеток сосудистой стенки. Рецепторы к AGTR1

обнаружены во многих тканях, включая головной мозг, лёгкие, сердечно-сосудистую систему, почки и печень др. Главная функция данных рецепторов заключается в связывании ангиотензина II, вазоконстрикции, передаче сигналов пролиферации, а также антагонизма по отношению к оксиду азота (NO)» [Баранов В. С., 2009]. «Расположение гена *AGTR1* – третья хромосома. Различают около 50 полиморфных вариантов гена *AGTR1*, а также отмечено влияние его полиморфизмов на уровень АД» [Лапаев Н. Н., 2019].

«Одним из наиболее важных и интересных является полиморфизм *A1166C*, в котором происходит замена аденина (А) на цитозин (С), что сказывается на функциональной активности рецепторов I типа. Аллель *C* встречается в 30% случаев в европейской популяции. С аллелем *C* гена *AGTR1* невозможна связь микро-РНК, в результате чего изменяется синтез белкового продукта, Функциональная активность рецепторов также изменяется» [Sethupathy P. et al., 2007].

### **1.6. Гены тромбоцитарно-сосудистой дисфункции**

Исследования ассоциации аллеля *Leu 33 Pro* более 20 лет назад выявили связь между данным полиморфизмом и инфарктом миокарда, удалось также выявить связь с риском внезапной сердечной смерти в возрасте моложе 50 лет. Риск развития ишемического инсульта также ассоциировался с мутантным аллелем *33 Pro* [Floyd et al., 2014]. Около 10 лет назад велись работы по оценке влияния данного полиморфизма на эффективность применения антиагрегантных препаратов (клопидогрел). Эти работы были направлены на изучение резистентности к данным, очень важным (применяются, в том числе, в ургентной патологии) лекарственным препаратам. Полученные результаты очень быстро были внедрены в рутинную лабораторную практику, что бывает нечасто, и тем значимее был этот процесс нахождения нужного инструмента принятия правильного решения в лечении заболеваний с большим уровнем смертности. На кафедре биологии и общей генетики медицинского института РУДН была

проведена работа, выявившая, что в различных этнических группах и популяциях эффективность применяемых лекарственных препаратов, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, может варьировать, и связано это с обнаружением определённых полиморфизмов [Аит А.А., 2016].

***1.6.1. Ген гликопротеина тромбоцитарного рецептора интегрин  $\beta$ -3 (ITGB3) (рецептор тромбоцитарного гликопротеина IIIa). ITGB3 rs5918 полиморфизм T1565C (Leu 33 Pro) или традиционно A1/A2***

«Данный ген локализован в длинном плече 7-й хромосомы. Мутация (T1565C) приводит к замене на пролин аминокислоты лейцин в 59-м положении, представленного в виде двух аллельных вариантов, а именно *PLA1* и *PLA2*. Стоит отметить, что в европейской популяции частота аллеля A2 составляет примерно 13–14%. ITGB3 кодирует белок гликопротеина GPIIb/IIIa, являющегося тромбоцитарным рецептором фибриногена. Поскольку данная замена сопряжена с изменениями свойств белка (интегрин  $\beta$ -3), отмечены изменения в работе рецептора фибриногена и агрегации тромбоцитов при возникновении мутаций в структуре данного гена, что в последующем может проявляться в виде тромбофилии» [Лапаев Н. Н., 2019].

**1.7. Гены молекулярных мессенджеров (сигнальных белков).**

***1.7.1. Ген рецептора, активирующий пролиферацию пероксисом у (PPARG). PPARG rs1801282 полиморфизм C/G (Pro12Ala).***

Данный ген локализован на хромосоме 3p25.2. «Основными его функциями являются кодировка белка – рецептора, который активируется пролифераторами пероксисом, гамма-ядерного рецептора, регулирующего экспрессию генов,

участвующих в дифференцировке клеток, в метаболизме мышечных тканей и определяющих обмен жиров и углеводов» [Сосна Л. С., Козлова А. С., 2015].

«Генетический маркер гена *PPARG* – C68777G. Участок ДНК в кодирующей белок области гена *PPARG*, в котором цитозин (C) заменяется на гуанин (G), называется генетическим маркером C68777G. В результате происходит замена аминокислоты пролин на аланин (*Pro12Ala*) в позиции 12 аминокислотной последовательности белка *PPARG*. Возможные генотипы: C/C, C/G, G/G. Встречаемость G-аллеля в европейской популяции составляет 12%» [Расин М. С., 2013]. Обнаружена «ассоциация маркера с такими заболеваниями, как сахарный диабет II типа, избыточная масса тела / ожирение» [Расин М. С., 2013].

«Жиры необходимы любому организму как источник энергии и незаменимый компонент жизнедеятельности клетки. Нет ни одного биологического процесса, в котором липиды не играли бы регуляторной роли. Нарушения обмена липидов (избыток свободных жирных кислот в крови и накопление метаболически активной жировой ткани в брюшной полости и других органах) являются источником хронического неконтролируемого системного воспаления, которое может стать причиной развития атеросклероза и его ишемических осложнений, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, гепатостеатоза и многих других заболеваний» [Temelkova-Kurktschiev T., 2004].

«Пероксисомы – это клеточные структуры, участвующие в окислении жирных кислот, синтезе липидов, холестерина, обезвреживающие токсичные вещества, а также выполняющие множество других функций. Они представляют собой микротельца, богатые аэробными дегидрогеназами и каталазой. Ключевыми регуляторами обмена липидов являются рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor, *PPAR*). Свое название они получили из-за того, что оказались способными связывать активирующие пероксисомы вещества в клетках лягушек. В клетках человека *PPAR* не стимулируют пролиферацию пероксисом, но активно участвуют в углеводном и липидном обмене. Белки *PPAR* различают трех типов: *PPAR $\alpha$* ,



*PPAR $\gamma$*  и *PPAR $\beta/\delta$* . Они синтезируются, в основном, в жировой ткани и активируются жирными кислотами и их производными (окисленные ненасыщенные жирные кислоты, такие как олеиновая, линоленовая, эйкозапентаеновая и арахидоновая) и служат так называемыми липидными датчиками организма, при активации которых метаболизм углеводов и липидов может изменяться» [Расин М. С., 2013].

«*PPAR* являются транскрипционными факторами, т.е. белками, регулирующими экспрессию целого ряда других генов, участвующих в обмене углеводов и липидов, в воспалительных и других процессах, протекающих в организме. Липиды, стимулирующие хроническое воспаление, активируют *PPAR*, которые выступают в роли противовоспалительных факторов, тормозящих активность провоспалительных ядерных транскрипционных факторов. Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (*PPAR- $\gamma$* ), кодируется геном *PPARG*. В результате альтернативного сплайсинга могут синтезироваться четыре изоформы белка *PPAR- $\gamma$* : *PPAR- $\gamma$ -1*, *PPAR- $\gamma$ -2*, *PPAR- $\gamma$ -3* и *PPAR- $\gamma$ -4*, имеющие разное количество аминокислот в своей полипептидной последовательности.

Продукт гена *PPARG* регулирует дифференцировку адипоцитов, а также метаболизм липидов и чувствительность к инсулину» [Расин М. С., 2013].

«Среди группы людей среднего возраста и пожилых лиц, не страдающих диабетом, было обнаружено, что аллель *G* ассоциирован со сниженной инсулинорезистентностью. При изучении полиморфизма у больных сахарным диабетом II типа было выявлено, что аллель *C* ассоциирован с повышенным риском развития данного заболевания. Замена пролина на аланин в белке (аллель *G*) приводит к повышению чувствительности к инсулину и повышению утилизации глюкозы, что и служит защитой от развития сахарного диабета. При изучении влияния полиморфизма гена *PPARG* на предрасположенность к увеличению массы тела было показано, что индекс массы тела, уровень свободных жирных кислот и лейкоцитов ниже у пациентов с генотипом *G/G* по сравнению с лицами с *C/C* или *C/G* генотипами» [Расин М. С., 2013].

Таким образом, анализ представленной литературы позволяет утверждать об актуальности выбранного направления исследования именно гемодинамического состояния сердечно-сосудистой системы на предмет наличия гемодинамического аллостаза, выделения с помощью линейного, нелинейного анализа и анализа ВСР с определением характера вегетативной дисфункции. Также актуально изучение частоты полиморфных аллелей, рассматриваемых в данной работе генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения, так как в этом направлении существуют противоречивые данные.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Методика формирования групп, характеристика групп и методология проведения сравнительного анализа**

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» («Антигипертензивная Лига», Санкт-Петербург, 2015г.). Все пациенты получали антигипертензивную терапию согласно рекомендациям от 2018 года рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH), адаптированные для использования в РФ Российским обществом кардиологов.

У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследований. Имеется заключение этического комитета РУДН.

**Критериями исключения** для набора пациентов в исследование были заболевания, способные изменить характер течения АГ. Это: вторичные

гипертензии гипертензия, острые и хронические заболевания почек, ИБС, метаболический синдром, ГБ 3-й ст. и выше (т.е. поражения органов-мишеней, в том числе инфаркты, инсульты), психические заболевания, беременность, лихорадка (искажение показателей АД и ВСР), работа в ночное время или суточные графики дежурств. Исключение метаболического синдрома проводилось на основе анализа показателей: объема талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), гликированного гемоглобина (HbA1c, %), уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Исключение сердечной недостаточности проводилось на основе определения ФВ по данным ЭХОКГ. Отдельно в критерии исключения выносятся аритмии – данный вид патологии является противопоказанием к проведению методики СМАД осциллометрическим методом.

У всех пациентов, независимо от возраста, диагностирована вторая стадия заболевания (**критерий включения**). В исследование не включались пациенты с работой в ночные смены (в том числе «скользящий» график смен) и суточными дежурствами, т.е. исключались графики работы, которые могут вызвать нарушение в работе циркадианных часов [Чибисов С.М., 2011].

В выборке отсутствовали пациенты с профессиями, при которых люди подвергаются высокой психоэмоциональной нагрузке (машинист поезда, диспетчер аэропорта, хирург и т.д.). Анализируемыми параметрами были: данные анамнеза, пол, возраст, возраст начала АГ, сопутствующая патология, назначенное лечение, ИМТ– индекс массы тела, ОТ– окружность талии, МАУ – микроальбуминурия, HbA1c – гликированный гемоглобин, ИРИ – иммунореактивный инсулин, ФВ – фракция выброса, определяемая при ЭХОКГ (Таблица 1).

В группу пациентов с АГ без метаболического синдрома (n = 72), после подписания информированного согласия, включались пациенты только с ГБ 2-й ст. в возрасте от 18 до 95 лет. Разброс возраста в общей выборке 20–91 год. Группу сравнения при изучении гемодинамических показателей составили здоровые (n = 15) в возрасте от 25 до 69 лет, она была представлена соматически здоровыми

лицами из числа проходивших диспансеризацию в амбулаторном отделении ГКБ № 13. Количество мужчин в общей группе пациентов с АГ составило 30 человек, средний возраст –  $59,5 \pm 18,36$  лет, количество женщин составило 42 человека, средний возраст –  $63,8 \pm 13,51$  лет. Далее общая группа пациентов с АГ разбивалась в зависимости от двух учетных признаков: возраст пациентов до и после 60 лет (1-я и 2-я группа, соответственно).

Разделение групп на рубеже 60 лет проведено в связи с учетом гендерных различий в частоте встречаемости АГ до и после 60 лет и увеличения процента пациентов с АГ в общей популяции после 60 лет. Вторым учетным признаком был характер ночного снижения АД (его отсутствие [группа3] или наличие [группа4]), которое определялось на основе определения суточного индекса (СИ) Для измерения степени ночного снижения применяется формула:

$$\text{СИ} = \frac{\text{АДдень} - \text{АДночь}}{\text{АДдень}} \times 100\%. \quad (1)$$

Норма для СИ – 10–20% – определяется как диппер. СИ 0–10% определяется как нондиппер (недостаточное ночное снижение). СИ менее 0% определяется как найтпикер (повышение ночных цифр АД). СИ более 20% определяется как овердиппер (избыточное ночное снижение АД). Таким образом, для анализа было сформировано 4 группы пациентов:

- 1) **1-я группа (n = 31):** пациенты с АГ в возрасте 60 и менее лет;
- 2) **2-я группа (n = 41):** пациенты с АГ в возрасте старше 60 лет;
- 3) **3-я группа (n = 32):** пациенты с АГ с отсутствием ночного снижения АД (нон-дипперы и найт-пикеры 100%);
- 4) **4-я группа (n = 40):** пациенты с АГ, имевшие ночное снижение АД (дипперы и овер-дипперы 100%).

**Методология исследования** заключалась в следующем: проводился сравнительный анализ показателей 1-й и 2-й, 3-й и 4-й групп, соответственно, с группой сравнения, если они имели однонаправленную динамику, определялось как свойство патологического процесса в виде АГ. Влияние на изучаемые показатели возраста определялось на основе сравнительного анализа 1-й и 2-й групп. Влияние характера ночного снижения АД на изучаемые показатели оценивалось путем сравнения динамики показателей 3-й и 4-й групп. Ключевым вопросом данного исследования было выявление критериев, позволяющих определить состояние гемодинамического аллостаза и провести его сопоставление с индексом аллостатической нагрузки на организм на фоне проводимого гипотензивного лечения, достигшего целевых значений. Основные клинико-лабораторные признаки пациентов с АГ без метаболического синдрома представлены в Таблице 1.

## **2.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Проводился физикальный осмотр пациентов, анализировался клинический анализ крови, общий анализ мочи, МНО, общий белок, креатинин, мочевины, К, Na, Cl, гликированный гемоглобин, микроальбуминурия, ЭХО-КГ.

## **2.3. Бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления с определением стандартных величин**

Примером расширения диагностических возможностей уже известных методик может служить методика одновременной суточной регистрации АД и ЭКГ [Рябыкина Г. В., Соболев А. В., 2016] – бифункциональное исследование. Так, существует возможность одновременного изучения вариабельности АД и ЧСС относительно их среднесуточных величин [Бормина С. О., Коростовцева Л. С.,

Бочкарев М. В., Свиряев Ю. В., Конради А. О. и др., 2020]. Используя анализ variability сердечного ритма, мы можем охарактеризовать активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [Провоторов В. М., Лышова О. В., Чернов Ю. Н., 2000].

В нашем исследовании мы изучаем взаимодействие двух физиологических переменных – АД и ЧСС. Следует отметить также, что возможность проведения бифункционального исследования значительно повышает комплаентность пациента, и, в конечном итоге, сказывается на результатах исследования.



**Рисунок 1** – Аппарат суточного мониторинга АД TM-2430, AnD, Япония

Данные СМАД были обработаны с помощью компьютерных программ «Chronos-Fit»® (Германия) и EZDoctor 2.7. Измерения проводились (с 09:00 до 09:00) с интервалом каждые 15 минут с 8.00 до 22.00 и каждые 30 минут с 22.00 до 8.00. Время ночного сна сопоставлялось по записям дневников пациентов. В дневнике пациенты подробно расписывали режим своей двигательной активности, время приёма пищи, приём лекарственных препаратов. Отдельно освещался вопрос: насколько спокойно и комфортно пациент спал ночью, не просыпался ли в момент измерения АД. Пациент подробно инструктировался об особенностях мониторинга суточного артериального давления осциллометрическим

методом, что повышало его комплаентность и валидность самого исследования, которое «составляет более 85% успешных измерений» (рекомендации NBREP, США, 1990г.)

«Средние величины вычислялись программами автоматически как среднее арифметическое значение определенного показателя за соответствующий период, наименьшие значения систолического и диастолического АД и ЧСС за сутки, дневные и ночные периоды. Компьютерная программа «Chronos-Fit»® оценивает показатели, необходимые для выявления особенностей хроноструктуры суточной гемодинамики. При этом использовались методы линейного и нелинейного анализа» [Лапаев Н. Н., 2019].

### **Суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера)**

Исследование было проведено на регистраторе и программном обеспечении к нему фирмы Schiller, Швейцария. Данные мониторирования обрабатывались в программе МТ-200, предназначенной для работы с системами МТ-100 и МТ-101.



**Рисунок 2** – Аппарат суточного мониторинга ЭКГ SchillerMT-101  
6-канальный с электродами

## **2.4. Методика анализа полученных данных**

### ***2.4.1. Линейный и нелинейный методы анализа СМАД***

Анализ хроноструктуры «обрабатывался с помощью программы «ChronoFit»®, версия 1.06, Германия» [Zuther P., Gorbey S., Lemmer B.,2009].



«При линейном анализе по выработанной методике вычислялись следующие показатели: офисные САД, ДАД и ЧСС, среднесуточные САД и ДАД и ЧСС (сутки), среднедневные САД и ДАД и ЧСС (день), средненочные САД и ДАД и ЧСС (ночь), циркадианный индекс (ЦИ) – частное от среднедневного и средненочного САД, ДАД, ЧСС, двойного произведения (ДП), структурной точки АД(СТАД), нагрузки САД и ДАД площадью и временем (%)» [Лапаев Н. Н., 2019]. Все эти показатели были необходимы для выявления дисфункции в работе сердечно-сосудистой системы. Часто данные изменения обусловлены вегетативной дисфункцией. При снижении чувствительности к стимулам вегетативной нервной системы (симпатикотонии) происходит увеличение показателя ЦИ. Необходимо учитывать и то, что изменение показателя циркадианного индекса для ЧСС в сторону его уменьшения должно расцениваться как фактор риска развития внезапной сердечной смерти [Чибисов С.М., 2009].

Также определялись и подвергались дисперсионному анализу:

1) величина Структурной Точки АД (СТАД) по формуле:

$$\text{СТАД} = \frac{\text{ДАД}}{\text{САД}} ; \quad (2)$$

2) двойное произведение (ДП) по формуле:

$$\text{ДП} = \frac{\text{ЧСС} \times \text{САД}}{100} ; \quad (3)$$

1) коэффициент вариации изучаемых параметров, определяемый по формуле:

стандартное отклонение/среднее значение×100%.

Критерии оценки для ДП:

1) среднее значение — от 76 до 89 усл. ед.;

- 2) ниже среднего –  $\geq 90$  усл. ед.;
- 3) выше среднего –  $\leq 75$  усл. ед.

Критерии оценки для СТАД: данная величина отражает условия перфузии ткани и в норме тяготеет к золотому сечению (0,618). ДП используется для оценки характера метаболических изменений, особенно в спортивной медицине, и обозначается как индекс Робинсона.

«Используя метод частичного Фурье-анализа с пошаговой регрессией («ChronosFit»®), применялся нелинейный анализ суточной динамики ритма АД и ЧСС» [Лапаев Н. Н., 2019]. «Для оценки ритмической составляющей в суточной динамике АД и ЧСС использовались такие характеристики как **мезор, магнитуда, максимум и минимум, размах колебаний и мощность колебаний**.

- **мезор** – средний уровень изучаемого показателя, определяемый за один цикл, в нашем исследовании – за сутки;
- **магнитуда** – максимальное отклонение показателя от мезора. Максимум (минимум) – максимальное (минимальное) значение показателя, зарегистрированное за сутки и относящееся к линии аппроксимации. Размах колебаний – это разность между максимальным и минимальным значением;
- **мощность колебаний** (% ритма) – хронобиологический показатель, характеризующий долю колебательных процессов» [Горячев В. А., 2015];
- «**размах колебаний** – диапазон между минимумом и максимумом показателя» [Горячев В. А., 2015].

Таким образом, диагностика гемодинамического аллостаза осуществлялась «при помощи данных линейного и нелинейного анализа, и именно эти результаты были использованы для оценки характера адапционных ответов сердечнососудистой системы» [Лапаев Н. Н., 2019].

Кроме того, в данном исследовании проводилось определение аллостатической нагрузки на организм. Для этого определялся Индекс Аллостатической Нагрузки (ИАН) [Горохова С.Г., 2016] с использованием биомаркеров: САД, ДАД, ИМТ, концентрация в крови ЛПНП, ЛПВП,

триглицеридов, глюкозы, HbA1c, креатинина, альбумина, фибриногена, иммунореактивного инсулина. Основой расчёта ИАН является квартильная оценка для каждого биомаркера с использованием калькулятора. Для определения Индекса Алоstaticкой Нагрузки (ИАН) рассчитывался и анализировался индекс квартильных отклонений с подсчётом суммы баллов по каждому биомаркеру:

- 0 баллов — нагрузка отсутствует, – 1-2 балла — умеренная нагрузка,
- 3-4 балла — высокая нагрузка,
- 5 баллов и более — очень высокая нагрузка.

#### ***2.4.2. Оценка вариабельности сердечного ритма и характера его вегетативного управления по данным холтеровского мониторинга***

При качественном анализе суточной записи ЭКГ оценивалась нарушения ритма сердца. В первую очередь, для идентификации критерия исключения в виде аритмии, которое является противопоказанием к проведению методики СМАД осциллометрическим методом, был проведён анализ ритма и эпизодов его миграции, подсчёт эпизодов тахикардии и брадикардии, выявление пауз, длительностью более 2 секунд, определена наджелудочковая и желудочковая активность, а также диагностировалась депрессия сегмента ST>2мм для выявления нарушения процессов реполяризации и дообследования пациента на предмет соответствия клиническому диагнозу гипертонической болезни 2-й ст. В целом, из исследования исключались пациенты с нарушениями ритма и проводимости и изменениями сегмента ST.

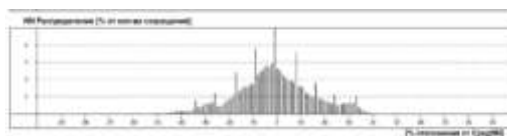
При анализе ВСР использовались статистические методы анализа, в основном, рассчитываемые на основе среднеквадратичного отклонения на различных участках записи (длинных и коротких) и ошибки среднего.

Вариабельность сердечного ритма оценивалась на основе результатов 24часового холтеровского мониторирования с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Шиллер. Данные мониторирования обрабатывались в программе МТ-200, предназначенной для работы с системами МТ-100 и МТ-101. Перед анализом запись была проанализирована на наличие артефактов, процент которых в каждой записи был менее 10. У обследованных пациентов не обнаружены нарушения ритма и проводимости. Время ночного сна выставлялось в программе для анализа вручную на основе имеющегося дневника пациента. Пациенты в период исследования находились в свободном режиме перемещения. В методическом плане следует отметить, что именно непрерывная суточная запись ЭКГ позволяет сделать предметом анализа естественную дискретизацию ритма, нарушенную за счет равноинтервальных измерений при анализе данных СМАД. При анализе стандартных статистических показателей variability сердечного ритма (данные холтеровского мониторирования: запись проводилась в течение 24часов) определялись следующие показатели:

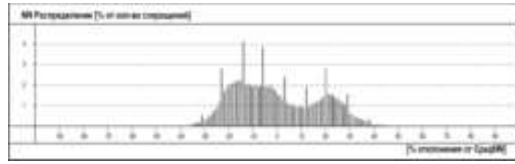
- **MEAN** – средняя величина ЧСС;
- **SDNN** – стандартное отклонение величин интервалов N–N за весь рассматриваемый период;
- **SDANN** – стандартное отклонение величин усредненных интервалов RR (N–N), полученных за все 5-минутные отрезки, на которые поделен период регистрации;
- **SDNNI** – среднее значение этих стандартных отклонений по всем 5 минутным отрезкам;
- **rMSSD** – квадратный корень из суммы квадратов разностей между длительностями последовательных пар интервалов;
- **pNN50%** – это доля в % последовательных интервалов RR, разница между которыми больше 50 мс» [Напалков Д. А., 2000].

При анализе variability 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]. Данный анализ проведен с учетом разницы вегетативной регуляции сердечного ритма ночью и днем. Характер вегетативной дисфункции у пациентов изучаемых 4 групп определялся на основе анализа гистограммы RR-интервалов (анализ характера распределения за сутки). Несмотря на то, что днем в регуляции сердечного ритма доминирует активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а ночью – парасимпатического его отдела, в целом за сутки характер распределения гистограммы RR-интервалов носит колоколообразную форму с вершиной в середине и соответствует нормальному распределению. В связи с этим критерием для анализа наличия вегетативной дисфункции была оценка симметричности гистограммы и локализация ее вершины. Так, при симметричном распределении гистограммы вегетативная дисфункция отсутствует (Рисунок 1). Вегетативная дисфункция определялась в случаях наличия двухвершинного распределения указанных интервалов (Рисунок 2), одновершинного распределения интервалов, но со сдвигом вправо (симпатикотония) или влево (повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы). Определялся процент пациентов с отсутствием вегетативной дисфункции и наличием различных ее клинических вариантов в виде скоса распределения вправо (симпатикотония), влево (повышение тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы). Двугорбая кривая распределения свидетельствует об одновременной дисфункции обоих отделов вегетативной нервной системы, но в разное время суток.



**Рисунок 3** – Гистограмма суточного распределения RR-интервалов при отсутствии вегетативной дисфункции



**Рисунок 4** – Гистограмма суточного распределения RR-интервалов при наличии вегетативной дисфункции

В целом, применение для анализа variability сердечного ритма и вегетативной дисфункции на основе холтеровского мониторинга в сочетании со СМАД у пациентов с АГ в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД является актуальным подходом к изучению суточной динамики АД, так как позволяет выявить дополнительные механизмы, обеспечивающие обострения АГ.

## 2.5. Генетическое исследование

Лица из общей выборки, давшие письменное информированное согласие на проведение генетического исследования ( $n = 49$ ), прошли генетическое исследование. «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 лаборатории кафедры биологии и общей генетики РУДН, г. Москва. 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 исследуемых, с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Синтол» и фирма «Литех», Москва)» [Лапаев Н. Н., 2019].

Было выполнено ПЦР генов PAC (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*), гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3*, гена, активируемого пролифератами пероксисом *PAARG*.

### ***2.5.1. Забор ДНК из периферической крови***

«Забор анализа крови осуществлялся на базе лаборатории в г. Москве в поликлинике при ГКБ №13. с использованием вакуумной системы забора крови Vacutest с антикоагулянтом (в пробирках находилось 0,05М КЗ-ЭДТА).

Далее полученная цельная кровь в условиях наличия комнатной температуры подвергалась центрифугированию в течение 4 минут со скоростью три тысячи оборотов в минуту. После чего доставлялась в специальной термосумке с хладоэлементами на второй этаж медицинского института в лабораторию кафедры биологии и общей генетики РУДН, с соблюдением необходимых температурных условий (от +4°C до +8°C).

В лаборатории РУДН кровь подвергалась центрифугированию, разделенная на плазму и клеточную часть (форменные элементы) кровь была готова для следующего этапа обработки» [Лапаев Н. Н., 2019].

«В пробирке типа "Эппендорф" проводилось отделение пипеткой лейкоцитов с поверхности получаемого осадка. Далее производилось замораживание длительностью в один час до окончательного замораживания форменных элементов крови в морозильной камере лаборатории, температура в которой устанавливалась в пределах минус 20°C.

При следующем размораживании исследуемого биоматериала, в пробирку добавлялся реактив «ДНК-экспресс-кровь», в количестве, равным объему содержимого пробирки. В последующем этапе проводилось смешение содержимого пробирки с использованием вортекса.

Далее осаждение содержимого с помощью центрифугирования, пробирку с полученным осадком помещали в термостат, с заданной температурой в 99°C, и

выдерживали 25 минут. После этого данную пробирку повторно центрифугировали при постоянной скорости 9000–14000 оборотов в минуту, в течение 60 секунд при стандартной комнатной температуре, и в итоге мы получали супернатант, который далее применялся как исследуемый образец ДНК» [Лапаев Н. Н., 2019].

### ***2.5.2. Исследование полиморфизма генов РААС (ACE, AGTR1, AGT), гена ITGB3, гена PPARG***

Генотипирование по полиморфизмам генов:

- *ACE rs 4646994* полиморфизм *AluI/D*;
- *AGTrs699* 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)*, выполнено с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (фирмы «Синтол» и «Литех», г. Москва).

«Исследованы полиморфные варианты генов, кодирующих ренин-ангиотензиновую систему: *A1166C* гена *AGTR1*, *M235T* гена *AGT*, *I/D* гена *ACE* и *A1/A2* гена *ITGB3*, ответственного за необратимую агрегацию тромбоцитов, а также гена *PPARG*, отвечающего за реализацию метаболических эффектов генов системы РААС» [Лапаев Н. Н., 2019].

«Генотипирование полиморфных аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «SNP-экспресс» со следующей за ней электрофоретической детекцией получаемых продуктов.



Система «SNP-экспресс» является удобным комплектом реагентов, используемых для определения полиморфизмов генов. Анализу подвергалась ДНК пациентов, выделенная из лейкоцитов цельной крови с использованием реагентов «ДНК-экспресс-кровь».

Полученная при использовании двух пар аллельспецифичных праймеров ДНК в пробирках объемом 0,5 миллилитра далее подвергалась реакции амплификации» [Лапаев Н. Н., 2019]. Было подготовлено по две пробирки: для аллеля 1 и аллеля 2; их целью являлось проведение проб. За 30 минут до приготовления рабочей амплификационной смеси подготавливались ПЦР реагенты.

Происходило смешивание реакционной смеси методом вортирования (встряхивания).

Использовали разбавитель, реакционную смесь, термостабильную ДНК-полимеразу в объемах 17,5, 2,5, 0,2 (мкл), а для гена *ACE* – в объемах 15, 5, 2 (мкл) для приготовления 1 пробы смеси реагентов (аллель 1 и аллель 2) для амплификации (усиления) генов *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3* из расчета на 1 пробу.

Далее после тщательного смешения смеси пипетированием, дополнительно вводили 20 мкл заранее подготовленной смеси для амплификации во все обозначенные пробирки.

В пробирки с рабочей смесью для амплификации аллель 1 и аллель 2 внесли по 5 мкл образца из обработанной изучаемой пробы.

Также было внесено 5 мкл разбавителя в обе реакционные смеси, в качестве отрицательного контрольного образца.

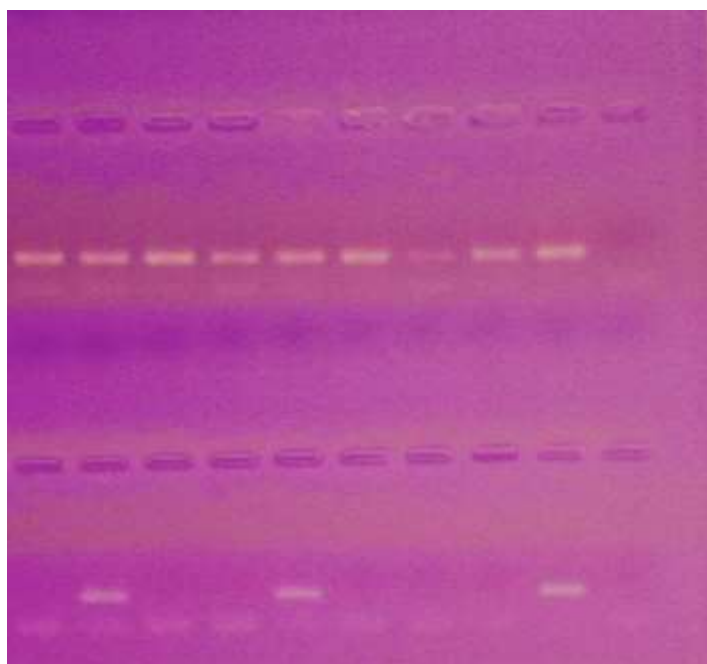
После описанных выше манипуляций все пробирки были закрыты и повторно центрифугированы на вортесе, от 3 до 5 секунд на скорости 1500–3000 об/мин при комнатной температуре.

Далее исследуемые пробирки были перенесены в подогретый термостат с фиксированной температурой 94 °С.

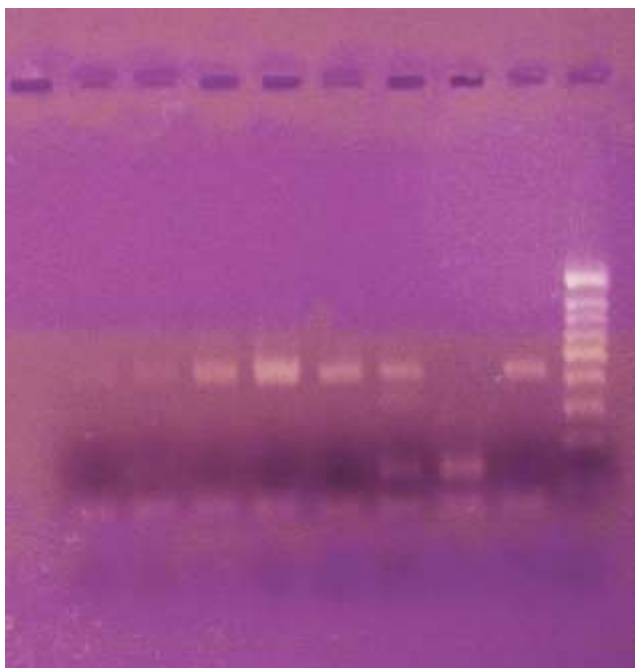
Процесс усиления или амплификации для генов *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3* состоял из 37 периодов при определенных условиях для каждого из них: 1 мин – 93 °С, 10 сек – 64 °С, 20 сек – 72 °С; для гена *ACE* он состоял из 37 циклов: 1 мин – 94 °С, 10 сек – 66 °С, 20 сек – 72 °С.

Разделение продуктов амплификации проводилось в агарозном геле трехпроцентном (для генов *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*), и двухпроцентном (для гена *ACE*). Гель был приготовлен с помощью TAE буфера и метода горизонтального электрофореза. С целью изображения извлеченных результатов электрокинетического явления перемещения частиц дисперсной фазы был использован краситель – на 5 мкл на 0,050 мл расплавленного геля, 1% 3,8-Диамино-5-этил-6-фенилфенантридиум бромид.

Под действием ультрафиолетового излучения с длиной волны 310 нм, участки изучаемой дезоксирибонуклеиновой кислоты стали визуализированы в виде оранжево-красных светящихся линий» [Лапаев Н. Н., 2019] (Рисунки 5, 6).



**Рисунок 5** – Электрофоретическое разделение продуктов амплификации гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа



**Рисунок 6** – Электрофоретическое разделение продуктов амплификации гена ангиотензинпревращающего фермента

## 2.6. Статистическая обработка данных

«Для анализа данных использовалась электронно-вычислительная машина типа IBM-PC (операционная система WindowsXP, Windows 10, MacOS) с программой MSExcel 2016. Статистический анализ и все расчёты произведены по стандартным формулам математической статистики. Данные в исследовании были подвержены строгой сортировке с целью формирования групп в соответствии с различными оценочными критериями» [Лапаев Н. Н., 2019].

В соответствии с выполняемыми задачами проводились: «вычисление и формирование таблиц, вычисление элементарных статистических показателей (среднеквадратические отклонения, средние значения и ошибка среднего значения, размах разброса данных). При анализе частот полиморфных аллелей изучаемых генов проводилась оценка частоты аллелей генов, их генотипов. Метод углового преобразования Фишера применялся для адекватной оценки долей различия между изучаемыми группами» [Лапаев Н. Н., 2019].

Полученные частотные характеристики полиморфных маркеров генов сравнивались между собой в группах (1-я и 2-я, 3-я и 4-я, соответственно), и все группы сравнивались с частотами соответствующих полиморфизмов генов в группах сравнения при популяционных исследованиях соответствующих генов [Глотов О. С., 2004; Тугуз А. Р., 2011; Гончарова И. А., 2013; Бондарь И. А., 2014].

При статистическом анализе показателей гемодинамики учитывался тот факт, что показатели гемодинамики являются предметом гомеостатического регулирования, в данном исследовании проводился сравнительный анализ показателей на основе определения **средних величин и их ошибок ( $M \pm m$ )**. Перед проведением сравнительного анализа был рассчитан **коэффициент вариации** для АД и ЧСС в анализируемых группах. Использован тот факт, что при распределениях, близких к нормальному, коэффициент вариации составляет  $\leq 33\%$  (Таблица 3). Достоверность отличий между исследуемыми показателями в группах оценивалась, на основе **расчета критерия Манни – Уитни** для величин и **углового преобразования Фишера** для долей и процентов с применением одностороннего критерия значимости отличий ( $p \leq 0,05$ ), учитывая попарное сравнение групп. При анализе зависимости интегральных показателей гемодинамики в зависимости от возраста пациентов с АГ без метаболического синдрома был применен **дисперсионный анализ**.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### **3.1. Сравнительный клинико-лабораторный анализ и анализ суточного профиля АД у пациентов с АГ без метаболического синдрома до и после 60 лет (1-я и 2-я группа) и в зависимости от характера ночного снижения АД (3-я и 4-я группа)**

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

<i>Показатель</i>	<i>(N = 31) (группа 1)</i>	<i>(N = 41) (группа 2)</i>	<i>(N = 32) (группа 3)</i>	<i>(N = 40) (группа 4)</i>
Возраст, годы	45,05±2,30	74,5±1,31*	58,25±4,05	59,5±3,03
Мужчины, % от численности группы	62*	31	50	37,5
Женщины, % от численности группы	38	69*	50	62,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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
HbA1c, %	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
Диппер, % от численности группы	58	45	0	90•
Нон-диппер, % от численности группы	23	30	84•	0
Овер-диппер, % от численности группы	6	9	0	10
Найт-пикер, % от численности группы	13	16	16	0
Терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов к АПФ, % от численности группы	80,6	80,5	78,1	82,5
Терапия β-блокаторами, % от численности группы	12,09	19,5	21,9•	12,5
Терапия диуретиками, % от численности группы	29,0	70,7	50	55
Терапия антагонистами Ca <sup>2+</sup> , % от численности группы	3,2	39,0	21,9	12,5
<i>Примечание – p ≤ 0,05 достоверность отличия * - между 1-й и 2-й группами; • - между 3-й и 4-й группами</i>				

Так как возраст являлся критерием формирования, 1-я и 2-я группа отличалась по данному показателю. Анализ полового состава 1-й и 2-й групп указывает на

преобладание мужчин у пациентов с АГ до 60 лет и женщин у пациентов после 60 лет. Также 1-я и 2-я группы отличались по длительности заболевания. В таблице представлены показатели, позволяющие исключить метаболический синдром во всех четырех группах исследования (ИРИ, HbA1c, ИМТ, ОТ). Имеющиеся различия по ИРИ между 1-й и 2-й группами были достоверными, но находились в границах нормальных значений. Тоже можно отметить для креатинина и мочевины для 1-й и 2-й групп.

Данные показатели в сочетании с микроальбуминурией исключали возможность поражения почек. А ФВ (%), ее значение, исключало наличие сердечной недостаточности.

Таким образом, была выполнена задача исключения патологических процессов, способных изменить характер течения АГ.

Анализ проводимой терапии позволяет утверждать, что для первой группы пациентов была характерна монотерапия АГ, доминирующий прием двух групп препаратов наблюдался в остальных группах (2, 3, 4).

При анализе ночного профиля АД достоверных отличий по данному показателю в 1-й и 2-й группах не отмечено. Для 3-й и 4-й групп данный признак был квалификационным, что подтверждается данными Таблицы 1.

### **3.2. Анализ частот полиморфизмов изучаемых генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД**

Так как активность белков PАС и их ассоциативные связи с генами *PPARG*, *ITGB3* по данным литературы зависят от наличия полиморфных маркеров генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, в исследовании проведен анализ наличия различий в частотных характеристиках указанных генов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД [Зотова Т. Ю. и др., 2021].

Результаты представленного исследования демонстрируют Таблицы 2, 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	$P \leq 0,05$
<i>ACE rs 4646994</i>					
<i>II</i>	<b>0,588</b> ×	0,388	0,09	0,261 (n = 117) <sup>1</sup>	$p1 = \mathbf{0,004}$ $p2 = 0,089$
<i>ID</i>	0,25	0,29	нд	0,443	$p1 = 0,053$ $p2 = 0,057$
<i>DD</i>	0,162	0,322	0,097	0,296	$p1 = 0,097$
Аллель <i>D</i>	<b>0,287</b>	0,467	0,11	0,517	$p1 = 0,031$
<i>AGT rs699</i>					
<i>TT (M235M)</i>	0,205	0,188	НД	0,314 (n = 115) <sup>2</sup>	$p2 = 0,071$
<i>TC (M235T)</i>	0,54	<b>0,577</b> ×	НД	0,40	$p2 = \mathbf{0,02}$
<i>CC (T235T)</i>	0,255	0,255	НД	0,21	НД
Аллель <i>C</i>	0,53	0,54	НД	0,41	$p2 = 0,097$
<i>AGTR1 rs5186</i>					
<i>AA</i>	0,54	0,48	НД	0,66 (n = 115) <sup>2</sup>	$p2 = 0,03$
<i>AC</i>	0,375	0,48	НД	0,294	$p2 = \mathbf{0,027}$
<i>CC</i>	0,085	0,04	НД	0,046	НД
Аллель <i>C</i>	0,27	0,28	НД	0,193	НД
<i>ITGB3 rs5918</i>					
<i>TT(A1/A1)</i>	<b>0,915</b> ×*	0,67	<b>0,017</b>	0,724 (n = 858) <sup>3</sup>	$p1 = \mathbf{0,015}$
<i>TC (A1/A2)</i>	<b>0,0425</b> ×*	0,33	<b>0,003</b>	0,257	$p1 = \mathbf{0,003}$
<i>CC (A2/A2)</i>	0,0425	0	0,081	0,019	0,055
Аллель <i>C (A2)</i>	0,0638×	0,165	НД	0,15	НД
<i>PPARG rs1801282</i>					
<i>CC(Pro12Pro)</i>	<b>0,4965</b>	0,70	0,08	0,69 (n = 556) <sup>4</sup>	$p1 = 0,042(1)$
<i>CG(Pro12Ala)</i>	0,42	0,27	НД	0,28	НД

## Продолжение Таблицы 2

<i>GG (Ala12Ala)</i>	0,0835	0,03	НД	0,03	НД
Аллель <i>G</i>	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; <sup>1</sup> – [Глотов О. С., 2004]; <sup>2</sup> – [Тугуз А. Р., 2011]; <sup>3</sup> – [Гончарова И. А., 2013]; <sup>4</sup> – [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>					
<i>TT(M235M)</i>	0,18	0,187	НД	0,314 (n = 115) <sup>1</sup>	$p2 = 0,07$
<i>TC(M235T)</i>	0,47	<b>0,593</b> <sup>×</sup>	НД	0,40	$p2 = 0,02$
<i>CC(T235T)</i>	0,35	0,22	НД	0,21	НД
Аллель <i>C</i>	0,585	0,52	НД	0,41	$p1 = 0,084$
<i>AGTR1 rs5186</i>					
<i>AA</i>	<b>0,35</b> <sup>**</sup>	0,593	0,045	0,66 (n = 115) <sup>1</sup>	$p1 = 0,008$
<i>AC</i>	<b>0,53</b> <sup>×</sup>	0,407	НД	0,294	$p1 = 0,033$
<i>CC</i>	0,12 <sup>*</sup>	0 <sup>×</sup>	0,009	0,046	$p2 = 0,015$
Аллель <i>C</i>	0,385	0,204	0,091	0,193	$p1 = 0,052$
<i>ACE rs4646994</i>					
<i>I</i>	<b>0,71</b> <sup>×*</sup>	0,32	0,03	0,261 (n = 117) <sup>2</sup>	$p1 = 0,001$
<i>ID</i>	0,29	<b>0,25</b> <sup>×</sup>	НД	0,443	$p1 = 0,067$ $p2 = 0,018$
<i>DD</i>	0 <sup>×</sup>	<b>0,41</b> <sup>*</sup>	0,001	0,296	$p1 = 0,001$ $p2 = 0,11$



## Продолжение Таблицы 3

Аллель <i>D</i>	<b>0,145<sup>*×</sup></b>	0,54	0,001	0,517	<i>p</i> 1 = 0,001
<i>ITGB3 rs5918</i>					
<i>TT</i>	0,82	0,72	НД	0,724 (n = 858) <sup>3</sup>	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
<i>PPARG rs1801282</i>					
<i>CC(Pro12Pro)</i>	0,65	0,593	НД	0,69 (n = 556) <sup>4</sup>	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 1 и 2; × – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия изучаемых групп в сравнении с популяционными данными; НД – отличия недостоверны; <sup>1</sup> – [Глотов О. С., 2004]; <sup>2</sup> – [Тугуз А. Р., 2011]; <sup>3</sup> – [Гончарова И. А., 2013]; <sup>4</sup> – [Бондарь И. А., 2014]					

Анализ частотных характеристик генотипов изучаемых генов позволил 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, может 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  $p \leq 0,027$ ). Учитывая тот факт, что замена аденина в 1166-м положении на цитозин приводит к изменению функциональной активности рецепторов к АТII, 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 снижения 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 группах до 60 (Группа1) 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]. Для пациентов старше 60 лет по полиморфизмам изученных трех генов их частоты соответствовали популяционным данным (группы сравнения).

Анализ частотных характеристик генотипов изучаемых генов у пациентов с АГ в зависимости от ночного профиля АД 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 1 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, действительного для 4-й группы с вероятностью 93%, и соответственному повышению в обеих группах генотипа *ТС* по сравнению с популяционными данными, действительного для 4-й группы на 95%-м уровне значимости ( $p = 0,02$ ). Таким образом, нарастание частоты генотипа *ТС* 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  $\gamma$ , активируемого пролифераторами пероксисом, обеспечивает реализацию тканевых эффектов РАС при повышении активности белков данной системы.

Следует отметить, что для обеих 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 PAC, 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 PAC 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.

При этом следует отметить, что прямого влияния полиморфных маркеров изучаемых генов с показателями аллостаза выявлено не было. Оно было опосредовано основными патофизиологическими механизмами реализации аллостаза (ДП, СТАД), изменением хроноструктуры суточной динамики АД и ЧСС с преобладанием ультрадианных ритмов (ЦИ) и вегетативной дисфункцией, которые зависели от возраста пациентов с АГ без метаболического синдрома и характера ночного снижения АД. Генетическая составляющая реализовывалась через определение фенотипа течения АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.

Таким образом, анализ влияния полиморфных маркеров изучаемых генов в группах с различным возрастом и характером ночного снижения АД позволяет утверждать, что влияние изучаемых показателей, как на характеристики АД, так и на характеристики вегетативного статуса и аллостатической нагрузки, может реализовываться за счёт различий в частотах полиморфных маркеров изучаемых

генов. В настоящее время АГ рассматривается с позиций не только мультифакториального заболевания, но и заболевания с различными фенотипами. Так, выделяют АГ без метаболического синдрома и АГ, развивающуюся в рамках метаболического синдрома.

Имеющиеся патогенетические различия в механизмах формирования данных двух клинических форм заболевания можно условно свести к оценке роли инсулинорезистентности, в том числе развивающейся в норме и в ночное время, а также к балансу местных и центральных механизмов вегетативной регуляции и их связи с активностью белков РАС.

Наиболее значима данная проблема для пациентов с эссенциальной АГ при отсутствии адекватного снижения АД.

Выявленным клиническим отличиям в течении АГ без метаболического синдрома между пациентами 1-й и 2-й групп соответствовали различия в распределении аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам генов, которые позволяют говорить о возможности существования фенотипических различий в течении заболевания АГ генетически реализуемой в различных частотах изучаемых генотипов генов *ACE*, *ITGB3*, *PPARG* у лиц молодого возраста.

Необходимо отметить, что у пациентов до 60 лет выявленное снижение встречаемости генотипа *CC* по гену *PPARG* и, соответственно, увеличение частоты аллеля *G*, может быть использовано, с нашей точки зрения, для объективизации именно эссенциальной формы АГ без метаболического синдрома, так как при наличии данного распределения генотипов этого гена снижается риск развития метаболического синдрома.

При этом различия в полиморфных маркерах генов системы РАС могут являться ведущим патогенетическим механизмом сопряжения в формировании как инсулинорезистентности, так и вегетативной дисфункции, являющихся патогенетической основой изменения ночного профиля АД.

Отсутствие выраженных отличий в частотных характеристиках гена *PPARG* по сравнению с популяционными данными указывает на отсутствие роли местных тканевых факторов в развитии инсулинорезистентности у пациентов с эссенциальной АГ обеих групп. Доминирование генотипа *АС* гена *AGTR1* у пациентов без ночного снижения АД (группа 1) в сочетании с преобладанием в данной группе вегетативной дисфункции указывает на наличие патогенетических взаимосвязей активности белков системы РАС с вегетативной регуляцией сердечного ритма именно в данной группе пациентов. Полученные результаты также указывают на возможность участия генотипа *АС* гена *AGTR1*, а не полиморфизма гена *PPARG* в формировании ночной инсулинорезистентности.

### 3.3. Анализ показателей центральной гемодинамики по данным СМАД (линейный анализ) у пациентов с АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД

Анализ суточной гемодинамики по данным СМАД 1–4-й групп в сопоставлении с группой сравнения (линейный анализ и нелинейный анализ) демонстрирует Таблица 4.

**Таблица 4** – Показатели линейного анализа

Показатель	Группа сравнения ( <i>N</i> = 15)	Группа 1 ( <i>N</i> = 31)	Группа 2 ( <i>N</i> = 41)	Группа 3 ( <i>N</i> = 32)	Группа 4 ( <i>N</i> = 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*
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*

Продолжение Таблицы 4

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±1,8 5	142,5±2,6*	139,5±1,1*	141,4±2,5*	140,0± 1.4*
САДночн, мм рт. ст.	104,60±2,0 5	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	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)

## Продолжение Таблицы 4

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</i> – $p \leq 0,05$ достоверность отличия * - при сравнении групп с группой сравнения, • отличия групп между собой					

По величине суточного АД все четыре группы достоверно отличались от группы сравнения (Таблица 2) (маркировка патологического процесса). Достоверное отличие по ЧСС от сравнения наблюдалось во второй группе пациентов. Так же все четыре группы отличались достоверно от группы сравнения по величинам индекса площади САД и ДАД и индексу времени (%).

Таким образом, несмотря на проводимую терапию, сохраняются достоверные отличия от группы сравнения по основным и интегративным показателям гемодинамики. Измененность показателей позволяет обсуждать аллостатический механизм регулирования состояния центральной гемодинамики (постоянство в изменениях, несмотря на проводимую терапию).

При этом при формировании групп были суммированы нон-дипперы и найт-пиккеры и дипперы и овер-дипперы (Таблица 1). Поэтому только 3-я группа отличалась от группы сравнения по всем ЦИ (АД, ЧСС, ДП). В связи с этим установленные изменения нельзя связать только с изменением суточной динамики. Величины ДП и СТАД указывают на функциональную перестройку в регуляции перфузии и уровня клеточного метаболизма для всех 4 групп пациентов.



**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)
<b>Мезор</b>					
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*
ЧСС, уд/мин	72,16±1,05	74,15±1,30	75,25±1,73	75,0±1,9	74,4±1,13
<b>Магнитуда</b>					
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*•
<b>Мощность (% ритма)</b>					
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
<b>Коэффициенты вариации</b>					
САД, %	6	9	6	9	6
ДАД, %	8	12	10	15	9
ЧСС, %	10	10	10	12	11
<b>Циркадные индексы</b>					

## Продолжение таблицы 5

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•
<i>Примечание</i> – $p \leq 0,05$ достоверность отличия * - при сравнении групп с группой сравнения, • отличия групп между собой					

При сравнении групп между собой во второй группе отмечались достоверно более низкое АД в ночное время по сравнению с первой, аналогичные различия наблюдались по данному параметру между 3-й и 4-й группой. По ЦИ для АД, СТАД и ДП достоверно отличались 3-я и 4-я группа. По индексу площади САД% достоверно отличались первая и вторая группа. Для остальных показателей, отражающих аллостатическую нагрузку на гемодинамику, отличий во всех четырех группах не отмечено. Эти отличия зарегистрированы только для группы сравнения, что подтверждает наличие гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ всех 4 групп. Также 1-я и 2-я группа отличались по ЦИ для СТАД.

Анализ полученных результатов гемодинамики позволяет говорить о преимущественно систолической форме АГ у пациентов: мезор АД систолического во всех четырех группах отличался от контроля (Таблица5). Снижение размаха колебаний по сравнению с группой контроля отмечено в 4-й группе пациентов. Снижение % 24 часового ритма во всех четырех группах отмечено по АДс и АДд. Эти показатели свидетельствуют об измененности регуляции суточного АД, несмотря на использованную терапии. Наиболее чувствительными показателями являются мезор и % ритма. Восстановление параметров размаха для величины АД в 1,2,4 группах мы связали с адекватностью

гипотензивной терапии, однако увеличение показателя магнитуды во всех группах свидетельствует о сохраненности аллостатической нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Следует отметить, что изменения по данному методу анализа не касались величин ЧСС во всех 4 группах исследования. Однако данный метод, который переводит дискретный временной ряд в непрерывный процесс, не совсем адекватен для дискретной величины, каковой является ЧСС. В связи с этим основные суточные изменения по ЧСС нами были изучены на основе ВСР.

Сравнительный межгрупповой анализ выявил достоверные отличия между группой пациентов со снижением ночного АД и группой пациентов без ночного снижения ночного АД по мезору, магнитуде АДс, АДд и ЧСС. По проценту ритма выявлены достоверные отличия между группами до 60 лет и после 60 лет.

По размаху выявлены достоверные отличия по АДс и АДд между группой пациентов со снижением ночного АД и группой пациентов без ночного снижения АД. Все эти данные свидетельствуют о влиянии возраста и характера ночного снижения АД на ритмологические показатели АД. Не исключен в этом плане и эффект от проводимой терапии.

#### **3.4. Анализ вариабельности сердечного ритма и вегетативного статуса пациентов с АГ без метаболического синдрома (по данным холтеровского мониторирования) в зависимости от возраста (1-я и 2-я группы) и характера ночного снижения АД (3-я и 4-я группы)**

Учитывая данные литературы об участии вегетативной дисфункции (симпатикотония [Hering D., et al., 2011]) в изменении характера регулирования ночного АД, нами были исследованы особенности вегетативного регулирования ЧСС на основе суточного холтеровского мониторирования. Характеристики групп представлены в Таблице 6.

Полученные данные при анализе ВСР в 4 анализируемых группах, особенно сопоставление отношения ночных величин к дневным (Таблица 8), указывают на зависимость изучаемых показателей от возраста и характера ночного снижения АД. Данные Таблиц 6, 7, 8 доказывают, что эти факторы влияют на характер изменения АД, в том числе, и за счет выраженной вегетативной дисфункции (Таблица 9). Так, во всех 4 группах отмечено снижение коэффициента вариации сердечного ритма, изменение его ночного и дневного соотношения по сравнению с нормой (Таблица 8). Снижено отношение средних ночных величин ЧСС по сравнению с дневными по отношению к группе контроля.

Наиболее снижены характеристики среднеквадратичного отклонения в различных его вариациях у пациентов с отсутствием ночного снижения АД, что может свидетельствовать о выраженном нарушении ВСР 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.

**Таблица 6 – Показатели ВСР**

<i>Показатели ВСР</i>	<i>Норма по Макарову Л. М и Гумаровой Л. Ж.</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>
Среднее за сутки, MEAN	824±78	776,5±32,3	841,4±20,11	782,6±55,3	870,5±20,3
MEAN, день	735±20	684,3±19,5	992±18,4•	862,5±21,7	841,6±19,4
MEAN, ночь	953±56	780,4±33,1	1100,8±21,1•	970,4±22,1	992,2±18,5
SDNN, сред. за сутки	130±24	90,5±22,03	111,3±24,06	97,9±23,5	117,2±20,3
SDNN, день	90±19	82,4±22,23	110,7±14,7	119,3±20,6	88,7±21,4
SDNN, ночь	85±22	74,3±21,7	98,6±19,6	80,6±22,3	95,6±24,8
SDANN, сред. за сутки	122±21	80,7±17,7	91,1±19,4	75,2±22,4	90,1±21,5
SDANN, день	79±17	73,3±15,4	81,9±14,3	80,3±16,1	77,1±18,3
SDANN, ночь	60±19	79,5±16,4	85,4±19,5	92,1±20,1	74,7±15,3
SDNNI, сред. за сутки	48±10	60,5±8,3	56,5±8,4	66,4±7,2	61,7±8,6
SDNNI, день	43±9	52,1±11,2	67,3±15,4	64,2±15,1	51,1±12,4
SDNNI, ночь	56±22	58,3±18,6	79,5±12,6	66,2±14,6	54,4±17,2
rMSSD, сред. за сутки	28±15	30,8±12,5	35,2±7,3	30,4±3,1	33,1±11,7
rMSSD, день	20±11	35,6±12,6	47,4±11,3	42,6±10,7	48,2±11,4
rMSSD, ночь	34±22	59,1±18,6	72,2±22,1	37,5±17,5	58,1±20,1
pNN50%, сред. за сутки	5±6	3,9±2,2	6,5±4,3	5,8±3,2	6,4±8,1
pNN50%, день	4±5	3,2±3,6	5,4±5,2	4,5±3,4	5,9±5,3
pNN50%, ночь	10±7	6,5±6,9	8,1±6,1	6,9±6,3	8,8±6,9
Примечание – • – $p \leq 0,05$ – достоверность отличия между 1-й и 2-й группами					

Данные Таблицы 9 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).

Таким образом, различия в регуляции variability сердечного ритма при АГ в зависимости от характера ночного снижения АД и возраста пациента можно увидеть только при сопоставлении величин ночных и дневных показателей. В связи с этим нами был проведен анализ соотношения этих величин. Установлено, что коэффициент вариации ЧСС выше ночью у пациентов 1-й, 2-й и 4-й групп, снижено отношение ночных величин к дневным по показателям MEAN, SSDNNI, в то время как для ночного показателя rMSSD, отражающего концентрационную способность в регуляции ритма, отмечено его повышение для 1-й, 2-й, 4-й групп и снижение для 3-й группы по сравнению с группой контроля. Также отмечено нарушение ночного и дневного уровня pNN50, %, по сравнению с группой сравнения во всех 4 группах.

**Таблица 7** – Сравнительный анализ показателей ВСР днем и ночью в анализируемых группах

<i>Показатели ВСР</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.н/д	0,66	0,8	0,8	0,6	1
MEAN н/д	1,31	1,16	1,11	1,12	1,15
SDNN н/д	0,94	0,86	0,97	0,7	1,08

*Продолжение Таблицы 7*

SDANN н/д	0,76	1,16	0,89	0,68	1,13
SSDNNI н/д	1,3	1,16	1,15	1,06	1,04
rMSSD н/ д	1,7	1,92	2,02	0,86	1,29
pNN50% н/д	2,5	2,05	1,5	1,5	1,49

Нами также установлена причина различий в вегетативной регуляции сердечного ритма при АГ. Мы считаем, что это отражения изменения хроноструктуры суточной динамики АД. По данным хроноструктурного анализа, отмечено увеличение процента ультрадианных ритмов при регуляции АД по сравнению с процентом 24 часового ритма (Таблица 7), которое связывают с изменением электролитного обмена при АГ. Несмотря на это, средние величины, позволяющие оценить вариабельность сердечного ритма при АГ, удерживаются в рамках гомеостатического регулирования (Таблица 5). Именно с этим фактом мы связываем неэффективность оценки средних величин при изучении вариабельности сердечного ритма и рекомендуем изучение этих показателей отдельно в дневное и ночное время. Анализ особенностей вегетативной регуляции позволил установить, что вегетативная регуляция сердечного ритма зависит от возраста и характера ночного снижения АД. При этом статистически более значимая вегетативная дисфункция наблюдается у пациентов до 60 лет, что является новым результатом исследования.

Обсуждая возможные причины формирования данных различий, мы проанализировали процент пациентов с наличием и отсутствием вегетативной дисфункции у пациентов 4 изучаемых групп (Таблица 5).

**Таблица 8** – Характеристики вегетативной дисфункции регуляции сердечного ритма у пациентов в анализируемых группах

<i>Признак (наличие/отсутствие изменения характера распределения гистограммы RR-интервалов), % пациентов</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>
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 – p &lt; 0,05 достоверность отличия • при сравнении 1-й и 2-й группы, * при сравнении 3-й и 4-й группы</i>				

Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов 1-й группы, несмотря на проводимое лечение, превалировала вегетативная дисфункция с преобладанием повышенного тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы. В третьей группе пациентов наблюдались аналогичные изменения, но их уровень не достиг статистической значимости. Таким образом, отмечено влияние возраста и характера ночного снижения АД на возможность формирования вегетативной дисфункции.

### **3.5. Анализ величины ИАН для всей группа пациентов с АГ и для 1–4-й групп пациентов с АГ без метаболического синдрома**

Оценив полученные результаты гемодинамики отдельно для 1–4-й групп и определив ее состояние как гемодинамический аллостаз, дальнейшее направление исследования велось по оценке индекса аллостатической нагрузки (ИАН) в целом для всей группы пациентов с АГ без метаболического синдрома. Анализ клиничко-лабораторных показателей для пациентов с АГ без метаболического синдрома (Таблица 1) позволяет проводить дальнейший анализ показателей гемодинамики без учета гендерных различий.



Исключение метаболического синдрома проводилось как по фенотипическим признакам (ИМТ, ОТ), так и лабораторным, включавших гликированный гемоглобин и иммунореактивный инсулин.

Нормальные показатели креатинина, мочевины и микроальбуминурии позволили исключить как осложнения собственно АГ, так и латентные формы вторичной почечной артериальной гипертензии.

При сравнительном анализе суточной динамики АД, полученной на основе анализа СМАД по данным линейного анализа, прежде всего необходимо отметить, что группы сравнения и пациентов с АГ были однородны по гемодинамическим показателям (АД и ЧСС): коэффициент вариации не превышал 30% (Таблица 2).

**Таблица 9** – Сравнительный анализ суточной динамики показателей гемодинамики

<i>Признак</i>	<i>Группа сравнения, n = 15</i>	<i>АГ, n = 72</i>
АДс ср за сутки	120±1,87	136,66±1,38*
АДд ср за сутки	76,2±1,55	78,52±1,2
ЧССср за сутки	76,2±1,80	78,57±1,46
Коэфф. вариации АДс	0,06	0,075
Коэфф. вариации АДд	0,08	0,12
Коэфф. вариации ЧСС	0,09	0,15
АДс день	123,2±1,85	139,0±15,33*
АДс ночь	105,6±2,05	124,67±2,06*
АДд день	76,8±2,01	81,33±1,24
АДд ночь	64,7±1,01	68,98±1,40
<i>Примечание – <math>p \leq 0,05</math> * - достоверность отличия между группой сравнения и группой пациентов с АГ</i>		

**Таблица 10** – Суточный профиль АД

<i>Показатель</i>	<i>Группа сравнения, n = 15</i>	<i>АГ, n = 72</i>
Диппер, чел. (%)	9 (60%)	36 (49%)
Нон-диппер, %	5 (33,3%)	19 (26%)
Овер-диппер, %	0	7 (10%)
Найт-пикер, %	1 (6,7%)	11 (15%)

Для пациентов с АГ в целом по сравнению с группой сравнения было характерно не только значимое повышение АДс, повышение индекса нагрузки временем и площадью для АД, но и снижение ЦИ для АДс и АДд при сохранении циркадного индекса (ЦИ) для ЧСС (Таблицы 2,4). Также отмечено изменение профиля ночного АД с увеличением доли овер-дипперов и найт-пикеров (Таблица 4). Кроме того, отмечено отклонение величины СТАД от золотого сечения (Таблица 3). Полученные данные свидетельствуют о фиксации измененной регуляции суточной динамики АД и подтверждают, что регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы происходит в рамках аллостаза.

Далее нами был рассчитан индекс аллостатической нагрузки (ИАН) для группы сравнения и пациентов с АГ с использованием биомаркеров в виде: АДс, АДд, ИМТ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза, гликированный Нb, креатинин, альбумин, фибриноген, иммунореактивный инсулин и интерпретирован на основе квартильной оценки в баллах. Эти данные были сопоставлены с гемодинамическими особенностями реализации АГ. Полученные результаты представлены в Таблице 11.

Также можно отметить изменение процента пациентов с увеличением ЧСС, что свидетельствует (косвенно) об активации симпатoadреналовой системы, так как признаков сердечной недостаточности у данных пациентов выявлено не было (ФВ по Симпсону средняя по группе 63,26%). Измененными при АГ являются и перфузионные отношения, определяемые на основе величины СТАД, которое

отклоняется от уровня золотого сечения (0,618) и отличается от группы контроля (0,62). Все эти изменения регистрируются на фоне гипотензивной терапии, достигающей целевых значений по уровню АД. Наиболее часто использовалось две группы препаратов: АПФ и блокаторы рецепторов к АПФ в сочетании с мочегонные (Таблица 12).

**Таблица 11** – Оценка основных гемодинамических показателей и Индекса аллостатической нагрузки (ИАН) для пациентов с АГ без метаболического синдрома. одновременно

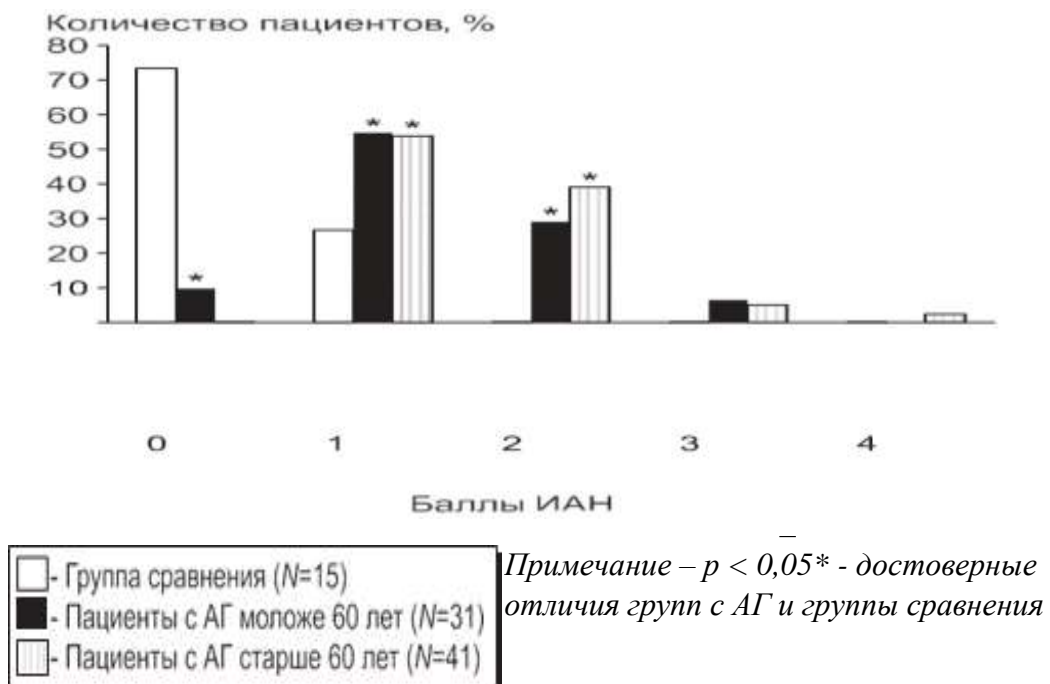
<i>% пациентов в группе</i>	<i>Группа сравнения, n = 15</i>	<i>АГ, n = 72</i>
АДс $\geq$ 120 мм. рт. ст.	30	100*
АДд $\geq$ 80 мм. рт. ст.	27	37,5
ЧСС $\geq$ 80 ударов в мин.	7	15,3
СТАД	0,62	0,57
ЦИ $\leq$ 1 по 3 показателям (АДс, АДд и ЧСС)	0	9,7
Индекс времени САД, %	22,9 $\pm$ 3,21	59,35 $\pm$ 4,81*
Индекс времени ДАД, %	18,4 $\pm$ 2,78	40,4 $\pm$ 8,71*
Индекс площади САД, %	4,9 $\pm$ 3,42	13,15 $\pm$ 2,96*
<b>Баллы ИАН (% пациентов)</b>		
0	73,3*	4,2
1	26,7	54,2*
2	0	33,3*
3	0	4,2
4	0	1,2
<i>Примечание – p &lt; 0,05 * - достоверность отличия между группой сравнения и группой пациентов с АГ</i>		

**Таблица 12** – Терапия АГ

<i>Препараты</i>	<i>АГ, n = 72</i>
АПФ и блокаторы рецептора, % пациентов	58 (82 %)
$\beta$ – блокаторы, % пациентов	12 (16,43 %)

Мочегонные, % пациентов	38 (52,07 %)
Блокаторы имидазолиновых рецепторов, % пациентов	23 (31,5 %)
Антагонисты Ca <sup>2+</sup> , % пациентов	17 (23,3%)
<i>Количество групп принимаемых пациентами препаратов:</i>	
1 группа, % пациентов	28 (38%)
2 группы, % пациентов	36 (49%)
3 группы, % пациентов	9 (13%)

Измененность 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 также в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД.



**Рисунок 7** – Оценка индекса аллостатической нагрузки (ИАН)

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 7). 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.

Зависимость ИАН от характера ночного снижения АД имела ряд закономерностей, представленных в Таблице 13.

Следует отметить, что пациенты с АГ имели статистически значимые отличия по уровню аллостатической нагрузки в 1 и 2 балла по сравнению с группой сравнения.

Сравнительный анализ процента пациентов с АГ с измененными гемодинамическими параметрами и сопоставление их с группой контроля позволяют выявить ведущие показатели, позволяющие объективизировать гемодинамические механизмы формирования аллостатической нагрузки. Прежде всего – это собственно повышение систолического АД, нагрузка давлением по времени и площади под кривой СМАД, отсутствие ночного снижения АД, определяемого на основе ЦИ и СИ с определением типа гемодинамического профиля АД (Таблица 11).

**Таблица 13** – ИАН и параметры гемодинамики в зависимости от ночного изменения АД

<i>Признак (наличие/отсутствие изменения характера распределения гистограммы RR-интервалов), % пациентов</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>
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 - <math>p &lt; 0,05</math> • - достоверность отличия между 1-й и 2-й группами; * - между 3-й и 4-й группами</i>				

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 симпатoadреналовой системы в изменении суточного профиля АД и ЧСС [Бочкарёв М.В., 2021]. 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.

Впервые о возможности формирования аллостатической нагрузки на организм с неблагоприятными последствиями сообщили в своих публикациях Мак Ивен и Стеллар (1988 г.), которые связали возможность развития аллостаза при стрессорных воздействиях на организм. Собственно, стресс и его формы развития

(острый или хронический) напрямую связан с особенностями и длительностью действия нейрогормональных воздействий, что привело к возможности табулирования данного воздействия на основе индексов аллостатической нагрузки (ИАН) с различным набором биологических маркеров в зависимости от типа патологического воздействия на организм. Данный подход оказался плодотворным в медицине профессиональных заболеваний, в спорте, в психологии. В клинической практике данный подход редко находит свое применение. Так как АГ можно отнести к стресс-индуцируемым заболеваниям, нами в данной работе проведено сопоставление специфических гемодинамических изменений у пациентов с АГ без метаболического синдрома с ИАН, рассчитанного на основе следующих параметров: АДс, АДд, ИМТ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза, гликированный Нб, креатинин, альбумин, фибриноген, иммунореактивный инсулин (ИРИ), с присвоением на основе квартильной оценки баллов для каждого пациента, в том числе и в группе контроля. Отсутствие метаболического синдрома позволяет связать имеющееся увеличение индекса аллостатической нагрузки со специфическими гемодинамическими изменениями, оцененными нами как состояние гемодинамического аллостаза. Это позволяет обсудить вопрос о необходимости применения ИАН для оценки адекватности проводимой терапии, так как ориентация только на целевые значения АД не обеспечивает возможности уменьшения аллостатической нагрузки на весь организм в целом.

Анализ представленных результатов позволяет прийти к следующим заключениям:

1. В отсутствии метаболического синдрома у пациентов с АГ основной вклад в величину ИАН могут вносить гемодинамические параметры в виде: повышения систолического АД, нагрузки давлением по времени и площади под кривой СМАД, отсутствия ночного снижения АД, определяемого на основе ЦИ и СИ с определением типа гемодинамического профиля АД, отклонения величины СТАД от золотого сечения.
2. Сохранение у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии аллостатической нагрузки в 1 балл и в 2 балла, расцененное как низкое по величинам, позволяет

ставить вопрос об эффективности проводимой терапии и предложить определять адекватность терапии АГ не только по гемодинамическим параметрам (целевые уровни АД), но использовать для этой цели ИАН.

**3.6. Сопоставление данных по нагрузке временем в % у пациентов при сравнительном анализе суточной динамики у пациентов с АГ в зависимости от ночного профиля АД с интегративными показателями деятельности сердечно-сосудистой системы в виде циркадного индекса (ЦИ), структурной точки АД (СТАД), двойного произведения (ДП).**

АД, полученной на основе анализа СМАД по данным линейного анализа, прежде всего, необходимо отметить, что группы были однородны по гемодинамическим показателям (АД и ЧСС): коэффициент вариации не превышал 30% (Таблица 5), что позволяет проводить дальнейшее сравнение групп. Группы имели гендерные отличия, но по остальным показателям отличий не установлено (Таблица 14).

Следует отметить присутствие клинического эффекта от проводимой гипотензивной терапии. В среднем за сутки средние значения САД были достоверно повышены только у 3-й группы пациентов по сравнению с группой сравнения. Между собой группы по гемодинамическим показателям отличий не имели. Однако анализ показателя нагрузки временем в % для САД и ДАД указывает на присутствие гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему для обеих групп [Zotova T. Yu., Lukanina A. A., Vlagonravov M. L., 2021].

**Таблица 14** – Сравнительный анализ суточной динамики показателей гемодинамики в изучаемых группах (линейный анализ)

<i>Признак</i>	<i>Группа сравнения (n = 15)</i>	<i>Группа 3(n = 32)</i>	<i>Группа 4(n = 40)</i>
КВ САД%	6	9	6
КВ ДАД%	8	15	9



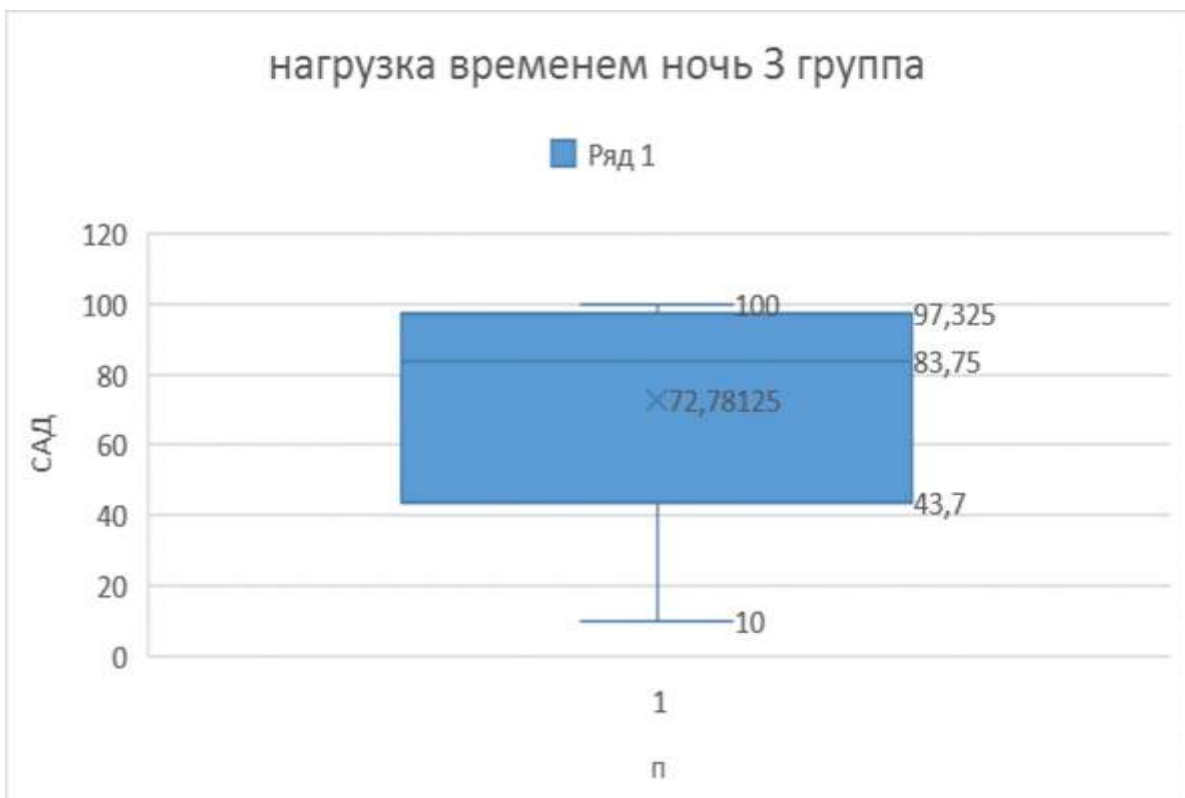
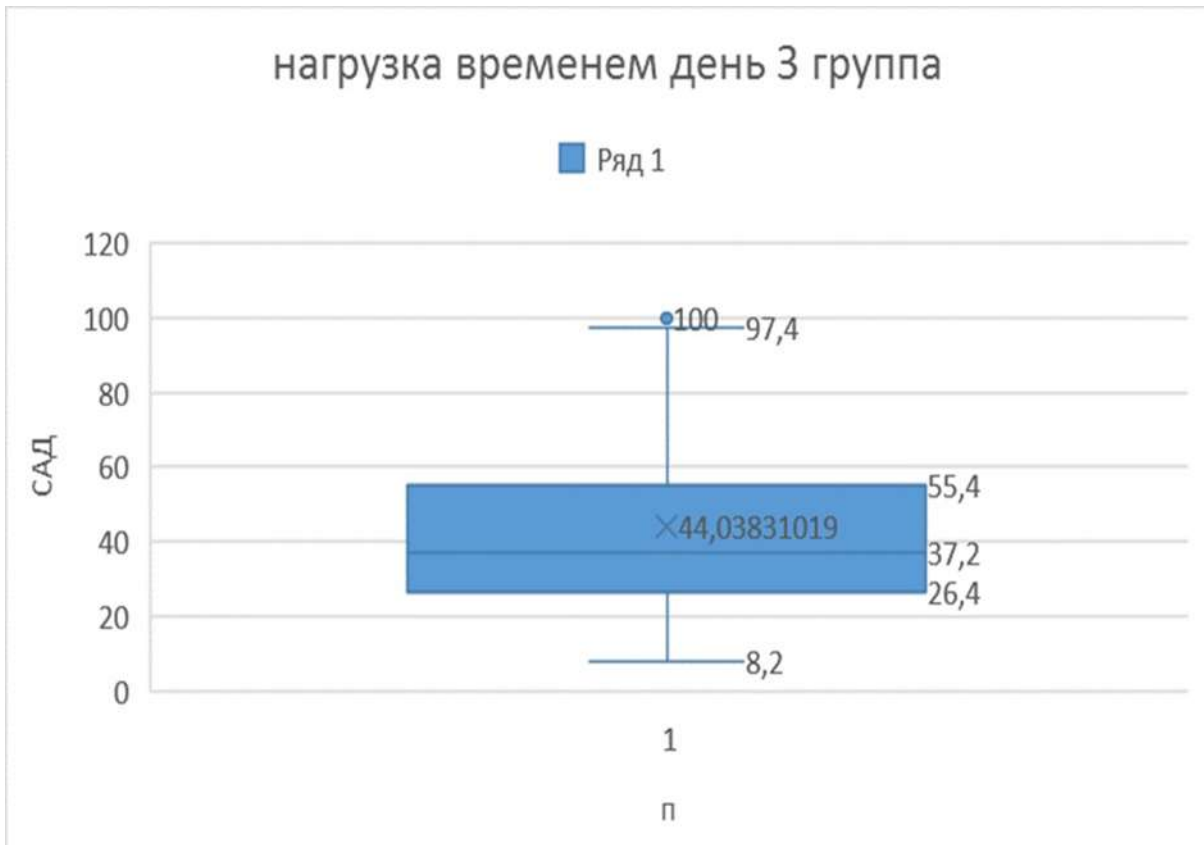
## Продолжение Таблицы 14

КВ ЧСС%	9	2	1
ЦИ ЧСС	1,18±0,01	1,15±0,02	1,2±0,02
ЦИ САД	1,18±0,04	1±0,01*	1,2±0,03 •
ЦИ САД	1,18±0,04	1±0,01*	1,2±0,03 •
Индекс времени САД, %(ср)	22,9±3,21	60,9±5,71*	57,8±3,9*
Индекс времени ДАД, %(ср)	18,4±2,78	42,7±5,8*	38,4±2,91*
<i>Примечание – <math>p \leq 0,05</math> * – между группой сравнения и 3-й группой; • – между 3-й и 4-й группами</i>			

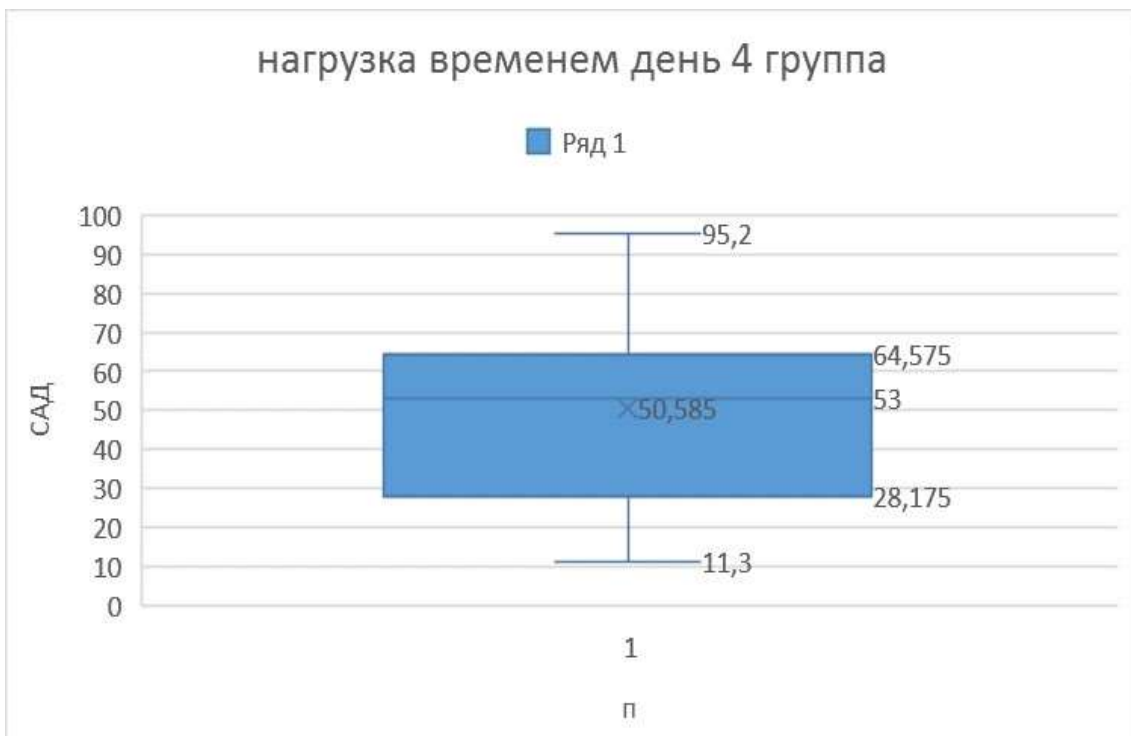
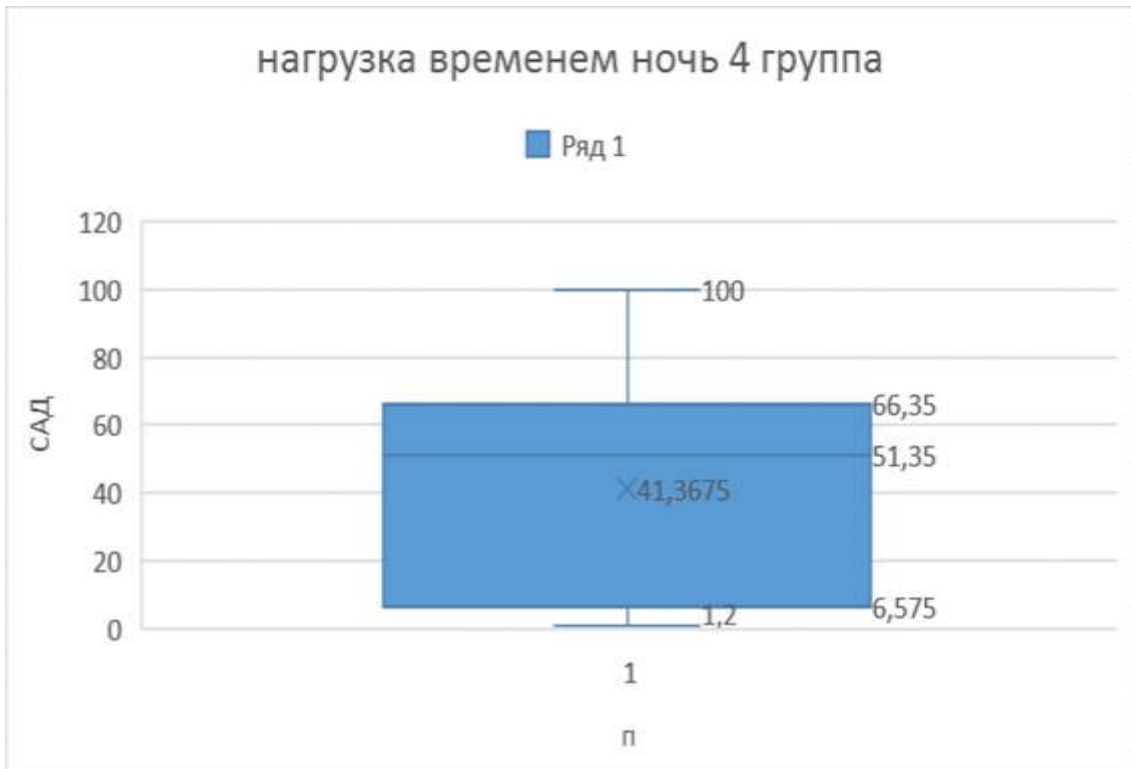
Снижение ЦИ (Таблица 14) указывает, что измененный профиль ночного АД является одной из причин данной нагрузки. В связи с этим был проведен дисперсионный анализ нагрузки временем в % для САД для обеих групп пациентов с АГ (Рисунки 8, 9) отдельно для дня и ночи с целью установления влияния данных изменений на интегративные показатели гемодинамики.

Использовалось САД, так как данная нагрузка была выше по уровню своих значений по сравнению с ДАД.

Анализ представленных Рисунков 8, 9, 10, 11 позволяет подтвердить высказанное ранее предположение о влиянии нагрузки временем в % для САД в первой группе исследование на величину ЦИ (он был снижен по сравнению с группой сравнения Таблица 14). Нагрузка временем в % для САД во второй группе пациентов происходит и в ночной и в дневное время на сопоставимом уровне. Полученные результаты свидетельствуют, что оценка среднесуточных значений АД не всегда является адекватным методом анализа.



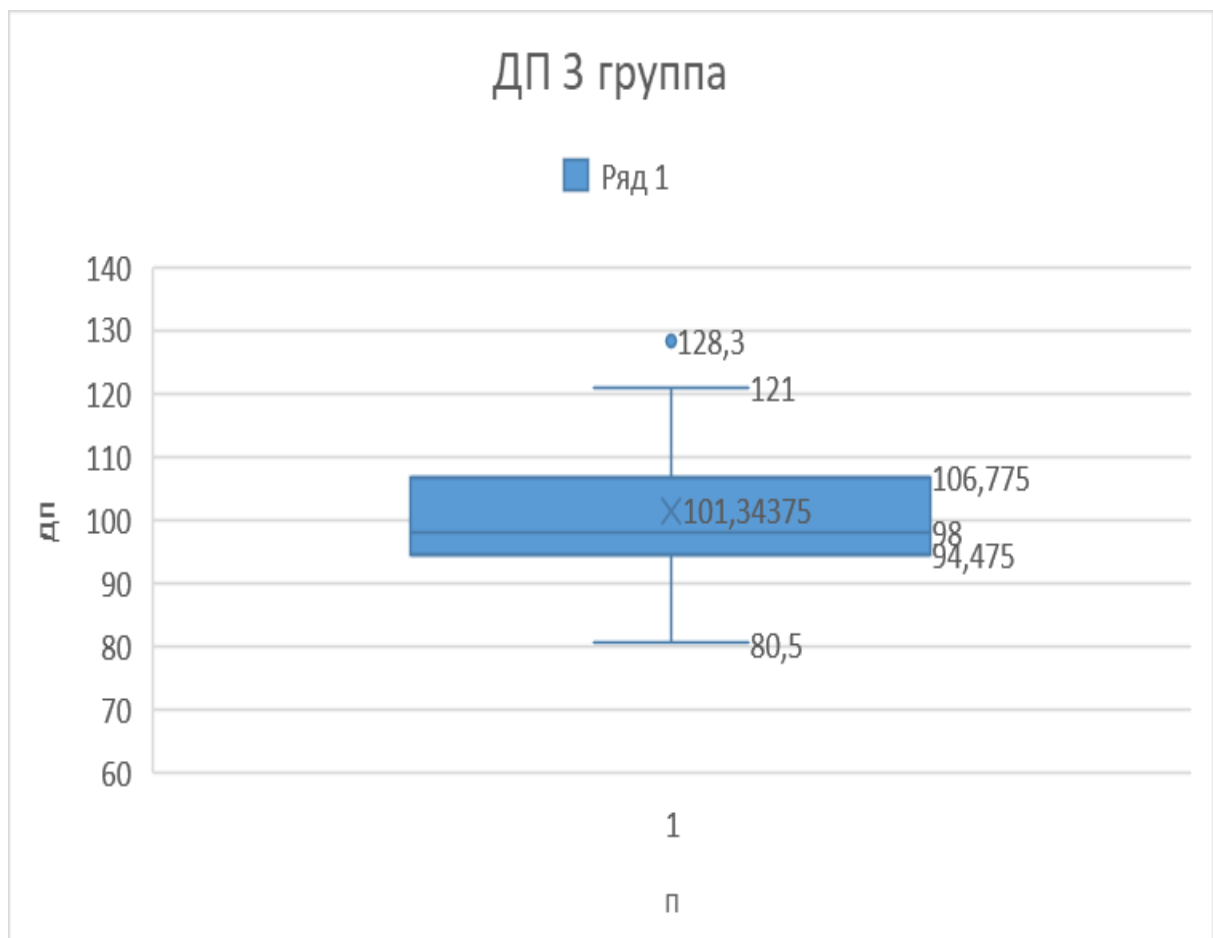
**Рисунок 8** – Данные дисперсионного анализа по нагрузке временем САД (день-ночь) у пациентов 3-й группы

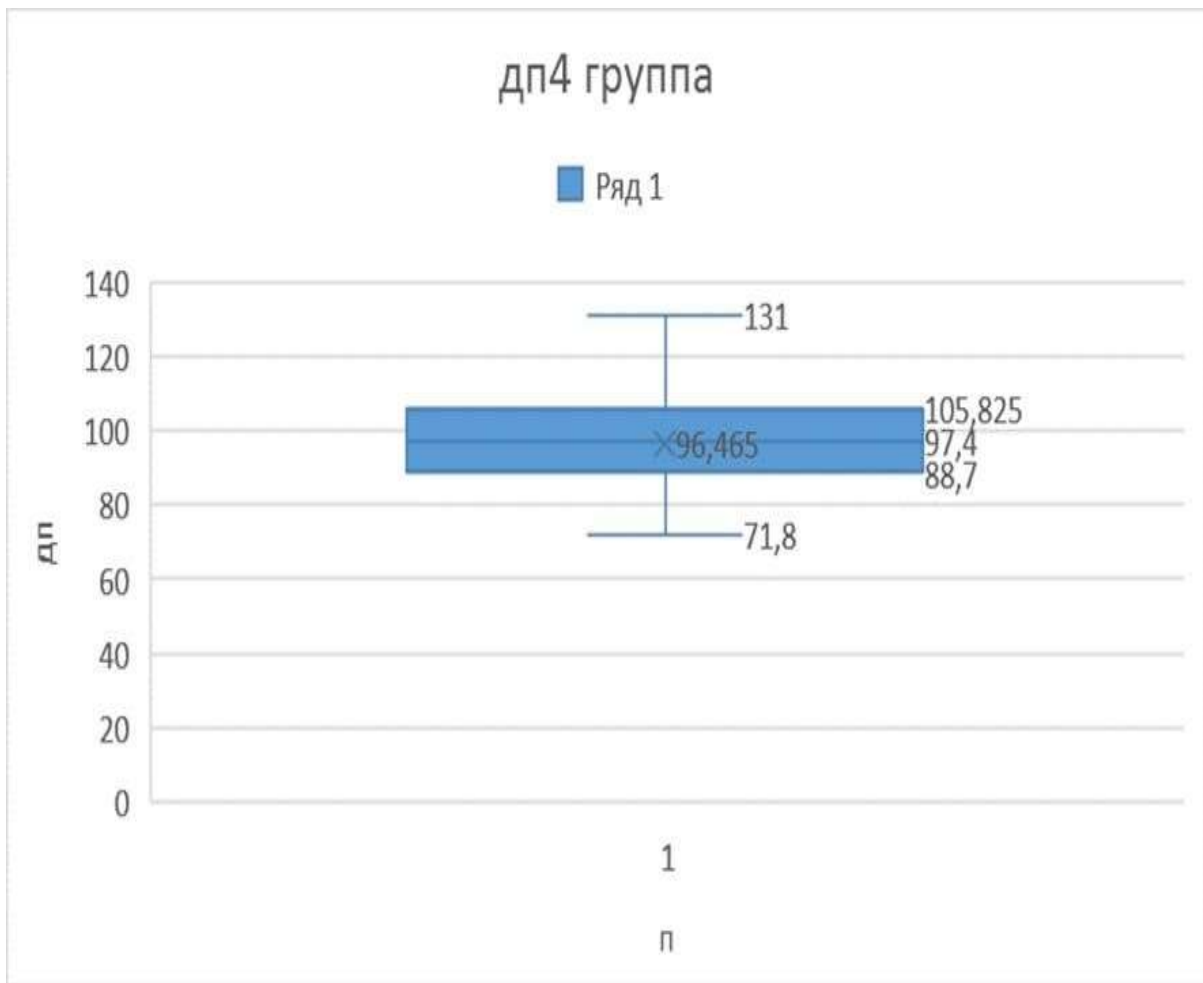


**Рисунок 9** – Данные дисперсионного анализа по нагрузке временем САД (день-ночь) у пациентов 4-й группы

При подборе адекватной терапии целесообразно проводить самостоятельный анализ дневных и ночных величин АД вне зависимости от типа

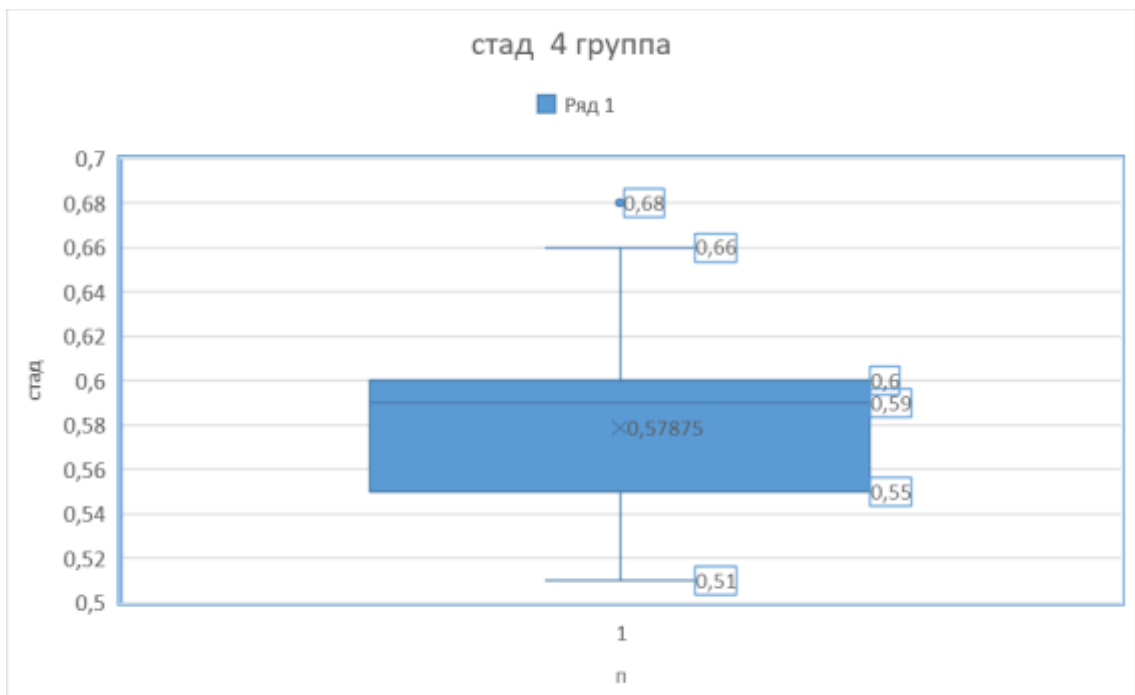
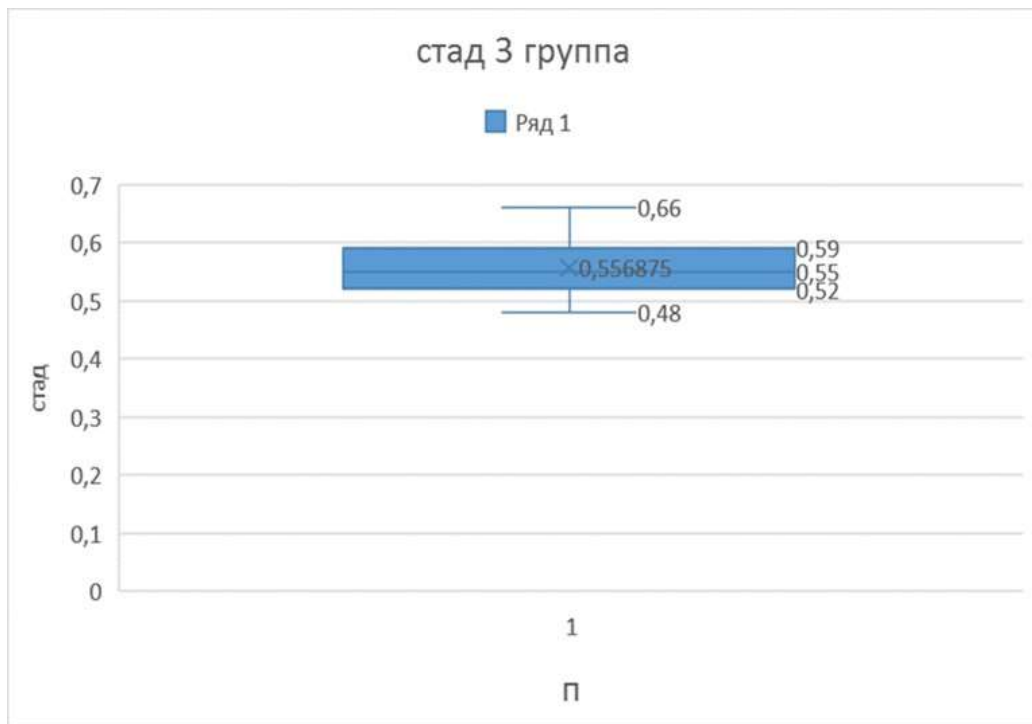
ночного снижения АД. Это связано с тем, что при АГ присутствуют ультрадианные ритмы в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Они отражают нарушения электролитного обмена при АГ [Зотова Т. Ю. и др., 2018.]. Проведенный дисперсионный анализ показателей ДП (Рисунок 10) позволяет говорить об одинаковом снижении уровня метаболических процессов в миокарде в обеих группах пациентов независимо от формирования нагрузки временем в течении суток (день – ночь).





**Рисунок 10** – Показатели дисперсионного анализа для ДП 3-й и 4-й групп

Таким образом, измененный уровень метаболизма миокарда является общим показателем для пациентов с АГ без метаболического синдрома по сравнению с группой сравнения ( $90,29 \pm 1,39$  против  $75,2 \pm 2,25$ ). Дисперсионный анализ СТАД указывает на возможный общий механизм формирования снижения клеточного метаболизма у пациентов обеих групп. Это изменение условий перфузии. При этом следует отметить, что величина СТАД «уходит» для характерной для группы сравнения величины СТАД, близкой к золотому сечению (контроль 0,62, золотое сечение 0,618).



**Рисунок 11** – Показатели дисперсионного анализа для СТАД 3-й и 4-й групп

Таким образом, анализ результатов полученного исследования позволяет утверждать, что нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы пациентов с АГ без метаболического синдрома происходит на разных уровнях регуляции и позволяет расценить данное состояние не как гомеостаз, а как аллостаз. Отсутствие метаболического синдрома у пациентов с АГ в данном

исследовании позволяет связать выявленные изменения в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы именно с показателями, характеризующими особенности гемодинамики у пациентов с АГ, а не с другими биомаркерами аллостаза. Это и изменение ночного профиля АД, приводящего к снижению ЦИ, а также изменение условий перфузии (СТАД) и метаболизма миокарда (ДП). Это позволяет рассматривать данное состояние гемодинамики при АГ без метаболического синдрома как состояние гемодинамического аллостаза, несмотря на проводимую гипотензивную терапию.

#### **Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Актуальность изучения гемодинамических особенностей реализации АГ, с одной стороны, обусловлена ростом частоты встречаемости данной патологии, с другой стороны – необходимостью подбора адекватной терапии. Патогенез формирования и развития АГ без метаболического синдрома, по данным литературы, несколько отличается у пациентов в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД [Rosendorff С., 2005].

При этом в проведенном исследовании использовано понятие аллостаза. Дословно – это постоянство в изменении, в частности, гемодинамических параметров. Так как пациентам проводилась гипотензивная терапия, исключительно важно было дать ответ на вопрос: приводит ли терапия к нормализации регуляторных воздействий на сердечно-сосудистую систему или даже в условиях адекватной терапии суточная регуляция у пациентов с АГ происходит в рамках аллостаза. Мнение о том, что при применении медикаментозных препаратов, купирующих АД у экспериментальных животных, не приводит характер управляющих воздействия и сами структурные соотношения морфологических параметров миокарда принадлежит В. А. Фролову [Фролов В. А., Зотова Т. Ю., Зотов А. К., 2006]. Так, на фоне гипотензивных препаратов в эксперименте отмечалось сохранение нарушений в структуре миокарда в виде

наличия признаков повреждения (вне и внутриклеточный отек), нарушения соотношения объёма миофибрилл к просвету сосудов, изменения характеристик апоптоза и превалирования в соотношении миофибриллы – соединительная ткань последней. Все эти результаты легли в основу формирования нового по отношению к АГ понятия гемодинамического аллостаза, основой которого является структурный аллостаз.

Ранее аналогичный подход был применен в исследовании [Лапаев Н., 2019] для беременных с гипертензивными расстройствами. Обычно понятие аллостаза и связанной с ним аллостатической нагрузкой на организм связывали с понятием профессиональной вредности и стресса [Атьков О. Ю., Горохова С. Г., 2019]. Также данное понятие используется в спортивной медицине.

Обсуждать понятие гемодинамического аллостаза у пациентов на фоне проводимой терапии нам позволила динамика гемодинамических показателей, полученных при линейном и нелинейном анализе СМАД с использованием таких интегративных показателей, как ЦИ, СТАД, ДП и показателей ВСР с определением характера вегетативной дисфункции, возникающей при регуляции ЧСС. Полученные данные сопоставлялись с величиной ИАН. Полученные результаты [Зотова Т. Ю., Луканина А. А., Тюрина В. В., 2022] данного анализа демонстрирует Таблица 15.

**Таблица 15** – Показатели, характеризующие гемодинамический аллостаз и аллостатическую нагрузку на гемодинамику у пациентов с АГ

<i>Показатели</i>	<i>Гемодинамический аллостаз</i>	<i>Методы диагностики</i>	<i>Аллостатическая нагрузка</i>
САД <sub>днев</sub> САД <sub>ночн</sub> ДАД <sub>днев</sub> ДАД <sub>ночн</sub>	Отражают динамику патологического процесса	Анализ СМАД с помощью программ EZDoctor (индивидуальные показатели) и Chronos-Fit (индивидуальные+ групповые)	—



## Продолжение Таблицы 15

Циркадный индекс для АД, СТАД и ДП	Отражает нарушение регуляторных воздействий день-ночь	Анализ СМАД (EZDoctor, Excel)	ЦИАД $\leq 1$ : 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 сердечнососудистой 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

Анализировались:

- характер ночного снижения АД;
- ЦИ (циркадные индексы применены к АД и ЧСС, СТАД, ДП);
- снижение % 24 часового ритма, которое наблюдалось во всех 4 группах по сравнению с группой сравнения;
- отношение АДд/АДс или СТАД (косвенная оценка особенностей перфузии тканей) было устойчиво изменено во всех 4 группах и отошло от «золотого сечения», регистрируемого в группе сравнения;
- повышение среднего уровня АД за сутки и его мезор достоверно отличались во всех группах по сравнению с группой сравнения, что отражало точку приложения патологического процесса;
- выявлено снижение размаха величины АД по данным нелинейного анализа (снижен в 1-й, 2-й, 3-й группах).

**При определении аллостатической нагрузки на гемодинамику нами использовались следующие показатели:**

- индекс нагрузки АД временем %. Для АДс отличался достоверно во всех группах по сравнению с группой сравнения. Межгрупповых отличий не было выявлено;
- индекс нагрузки АД площадью % (достоверно отличался для всех групп по сравнению с группой сравнения. Межгрупповое отличие выявлено между первой и второй группой исследования);
- магнитуда АД и ЧСС была повышена во всех группах по сравнению с группой сравнения;

Кроме того, оценивался характер вегетативной дисфункции по данным ВСР как отражения повышенной чувствительности к воздействиям сердечно-сосудистой системы. Наиболее информативными оказались: анализ коэффициента вариации. Был снижен во всех группах. Анализ вегетативной дисфункции с

помощью анализа гистограммы распределения RR-интервалов (выраженная вегетативная дисфункция выявлена в 1-й и 3-й группах исследования).

При этом следует отметить, что отличия по изучаемым показателям касались не только величин АД, как отражения имеющегося патологического процесса, но и таких интегральных величин как: ЦИ (определялись для АД, ЧСС, СТАД И ДП), собственно величины СТАД, снижение % ритма и мощности колебания для САД, ДАД и ЧСС. Так для ЧСС ЦИ был снижен во всех группах, для САД в 1–3-й группах, для ДАД в 1-й и 3-й группах по сравнению с группой сравнения. Собственно, по величине АД по сравнению с контролем САД было повышено в 1–4-й группах. ДАД в только в ночное время в 1-й и 3-й группах. По средней величине ЧСС снижение отмечено только во 2-й группе. Полученные в исследовании результаты подтверждают выявленную ранее в исследованиях незадействованность в гемодинамических изменениях ЧСС при АГ [Чибисов С.М., 2011]. Однако данная позиция требовала уточнения, которое было проведено в исследовании на основе анализа ВСР и показателей вегетативной дисфункции. Установлено снижение коэффициента суточной вариации ЧСС, что может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей системы, были изменены при сопоставлении с группой сравнения соотношения ночных и дневных показателей ВСР, основанных на анализе среднеквадратичного отклонения. Следует отметить, что сами средние величины за сутки отличались незначительно. Они, по-видимому, являются предметом гомеостатического регулирования. Анализ показателя  $rMSSD$  и особенно отношение его ночных величин к дневным (повышение) может свидетельствовать о нарушении концентрационной способности как следствия вегетативной дисфункции при регуляции активности синусового узла. Данные изменения наблюдались в 1-й, 2-й и 4-й группах. Таким образом, для пациентов с АГ даже на фоне проводимой гипотензивной терапии характерно нарушение именно ночного уровня ЧСС. Эти изменения можно связать с вегетативной дисфункцией, наблюдаемой у пациентов в максимальной степени в 1-й и 3-й группах. Что позволяет говорить о возрастзависимой вегетативной дисфункции у пациентов с АГ до 60 лет (Рисунок 12).

Причем, отмечено преобладание в 1-й и 3-й группах именно повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В проводимых ранее исследованиях по анализу вегетативной дисфункции при АГ речь велась, в основном, о симпатикотонии в ночное время у пациентов с отсутствием ночного снижения АД [Кушковский М. С., 2002]. Собственно, для определения особенности вегетативной дисфункции при регуляции сердечного ритма нами было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ и определены основные показатели ВСР и вегетативной дисфункции с использованием характеристики гистограммы распределения за сутки RR – интервалов, что с нашей точки зрения является более адекватным методом анализа суточной динамики ЧСС как дискретной величины.



\*  $p \leq 0,05$  – достоверность отличия между группами

**Рисунок 12** – Частота вегетативной дисфункции в 1-й и 2-й группах пациентов

Необходимо еще раз подчеркнуть, что материальной предпосылкой для проведения данного исследования стало несоответствие полученных В. А. Фроловым данных по сохранению измененной морфофункциональной структуры

миокарда при экспериментальной гипертензии на фоне применения различных групп гипотензивных препаратов и данных клинических исследований, позитивно оценивающих исчезновение гипертрофии миокарда на фоне проводимой терапии. В связи с этим и возник вопрос о необходимости характеризовать имеющееся состояние гемодинамики у пациентов с АГ на фоне терапии как состояние гомеостаза или аллостаза. Полученные в данном исследовании результаты, особенно нелинейного анализа, и изучение характеристик ВСР сердечного ритма позволяют утверждать о наличии у пациентов с АГ гемодинамического аллостаза, формирующего аллостатическую нагрузку на данную функциональную систему.

При этом собственно характеристики гемодинамического аллостаза отличались в группах пациентов с различным возрастом и характером ночного снижения [Зотова Т.Ю., Луканина А.А., Благодоров М.Л., 2022]. Но это касалось лишь уровня значений параметров, а не их качественных отличий. Так, различия в зависимости от возраста отмечались по площади САД по сравнению с группой сравнения, отмечено максимальное снижение % ритма по сравнению с группой сравнения и достоверно разный процент пациентов с вегетативной дисфункцией по сравнению со 2-й группой пациентов с АГ.

Характер ночного снижения АД влиял на САД ночное и САД дневное и определял ночной профиль АД. Также в 3-й группе были снижены ЦИ для САД и ДАД, изменены ЦИ для СТАД и ДП, отмечено снижение магнитуды для АД и ЧСС, размаха для АД. Также отмечен достоверно высокий процент пациентов с вегетативной дисфункцией в 3-й группе по сравнению с 4-й группой.

Причем полученные в исследовании результаты позволяют полагать, что данные межгрупповые отличия и отличия от группы сравнения обусловлены, в том числе, и полиморфизмами изучаемых генов (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ITGB3*, *PPARG*) (Таблица 12). Возможность такого влияния обусловлена, по данным литературы [Баранов В.С., 2009], как за счет изменений при однонуклеотидных заменах в геноме, обеспечивающих формирование полиморфных аллелей, регуляторных свойств и активности белков (система РАС гены: *ACE*, *AGTR1*, *AGT*), изменение

характеристик необратимой агрегации тромбоцитов (полиморфизм гена *ITGB3*), так и за счёт обеспечения реализации метаболических эффектов генов системы PАС (полиморфизм гена *PPARG*).

В проведенных ранее исследованиях [Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г., 2020] установлено, что высокий уровень АД может фенотипироваться за счет совокупности неблагоприятных аллелей генов PАС: гена *AGT* ангиотензиногена и гена *AGTR1* (полиморфизм *A1666C* [A>C]) рецептора I типа ангиотензина-II. Наличие полиморфного аллеля гена *AGT* реализуется повышением содержания ангиотензиногена в крови, а при изменении в гене *AGTR1*, в свою очередь, отмечается повышенная чувствительность рецепторов к ангиотензину-II, что запускает, таким образом, механизм развития АГ, реализуемой за счет действия средовых факторов. Именно на фоне генетической предрасположенности кардиоваскулярные и средовые факторы оказывают наиболее значимое влияние на развитие данной патологии [Rosendorff C., 2005].

При анализе частот полиморфных маркеров генов системы PАС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) следует отметить отсутствие влияния на указанные частоты в зависимости от возраста, характера ночного снижения АД и в сравнении с группой сравнения варианта полиморфизма гена *AGT rs4762* [Zotova T. Yu., Azova M. M., Lukanina A. A., Aissa A. A., Vlagonravov M. L., 2021]. Полиморфизм гена *AGT* вариант *rs699* участвовал на уровне генотипа *TT* (*M235M*) в формировании достоверности отличий между четырьмя группами исследования и группой сравнения (популяционные частоты). Частота данного генотипа была достоверно снижена ( $p \leq 0,05$ ). Во 2-й группе по сравнению с популяционными данными достоверно был повышен генотип *TC* (*M235T*), а в 3-й группе достоверно доминировал аллель С. Следует отметить, что по гену *AGTR1 rs5186* в 3-й группе (отсутствие ночного снижения АД) достоверно и в сравнении с популяционными данными, и с 4-й группой, доминировал аллель С при достоверном повышении генотипа АС ( $p \leq 0,05$ ). Этот же генотип достоверно отличался от популяционных данных в 2-й группе при достоверном снижении генотипа АА ( $p \leq 0,05$ ).

Анализ частот генотипов гена *ACE rs4646994I/D* полиморфизм позволяет говорить о том, что генетические маркеры АГ могут отличаться в зависимости от возраста пациентов: так для 3-й группы пациентов отмечено значительное повышение по сравнению с популяционными данными генотипа *II* гена *ACE*. В то же время для пациентов с ночным снижением АД (4-я группа) отмечалось повышение характерное для АГ генотипа *DD*. В литературе обсуждается роль генотипа *II* гена *ACE* в развитие патологии почек у детей [Колесникова Л. И. и др., 2009]. Анализ частот генотипов гена необратимой агрегации тромбоцитов *ITGB3* позволяет говорить от доминировании генотипа *TT (A1/A1)* и снижении частоты аллеля *C (A2)* у пациентов 1-й группы по сравнению с популяционными данными, что позволяет говорить с учетом данных литературы о защитном действии данного генотипа в плане развития сосудистых катастроф [Khatami M., Heidari M. M. et al., 2016]. Частотный анализ генотипов гена *PPARG rs1801282* позволяет говорить достоверном снижении в 1-й группе (до 60 лет) генотипа *CC (Pro12Pro)*, что подтверждает возможность резкого снижения вероятности развития метаболического синдрома в данной группе пациентов.

Таким образом, проведенное исследование позволяет путем анализа линейных и нелинейных методик с привлечением статистических данных ВСП и анализа гистограммы RR-интервалов подтвердить существование гемодинамического аллостаза у пациентов с АГ, формирующего аллостатическую нагрузку на сердечно-сосудистую систему (определяется за счет вычисления нагрузки площадью АД и времени в % и ИАН). Наличие вегетативной дисфункции, определяемой на основе анализа ВСП, отличающейся в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД, расценено в данном исследовании как возможный механизм формирования аллостатической нагрузки на гемодинамику, формирующего обострения АГ. В данном исследовании полученные новые данные о возможных генетических основах фенотипирования АГ без метаболического синдрома [Zotova T. Yu., Lukanina A. A., Vlagonravov M. L., 2022]. Так, у пациентов с АГ возрасте до 60 лет (1-я группа) одним из механизмов формирования изолированной АГ можно считать снижение частоты

генотипа *Pro12Pro* гена *PPARG*. В этой же группе доминирует защитный в плане развития сосудистых катастроф генотип *TT (A1/A1)* гена *ITGB3*. Для группы с типичным ночным снижением АД выявлен характерный для АГ генотип *DD* гена *ACE*, а для 3-й группы отмечено достоверное повышение генотипа *II* данного гена. Полиморфизм гена *AGTR1 rs5186* в виде типичного для АГ аллеля *C* отмечен только для 1-й группы пациентов. Полиморфный маркер гена *AGT rs4762* не оказывал никакого влияния на формирование АГ в изучаемых группах. Вариант гена *AGT rs699* отмечен достоверным снижением генотипа *TT* ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с популяционными частотами и не типичного для АГ *TC* во второй группе исследования. В заключение можно отметить, что по генетическим маркерам АГ наиболее типичной была 4-я группа исследования. 1-я и 3-я группы имели значительные генетические особенности формирования АГ.

Таким образом, прямой ассоциации полиморфных маркеров изучаемых генов с показателями аллостаза в данном исследовании выявлено не было. Оно было опосредовано основными патофизиологическими механизмами реализации аллостаза, изменением хроноструктуры суточной динамики АД и ЧСС с преобладанием ультрадианных ритмов (ЦИ) и вегетативной дисфункцией, которые зависели от возраста пациентов с АГ без метаболического синдрома и характера ночного снижения АД. Генетическая составляющая реализовывалась через определение фенотипа течения АГ без метаболического синдрома в зависимости от возраста и характера ночного снижения АД. Выявленными клиническими отличиями в течении АГ без метаболического синдрома между пациентами 1-й и 2-й группы соответствовали различия в распределении аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам генов, которые позволяют говорить о возможности существования фенотипических различий в течении заболевания АГ генетически реализуемой в различных частотах изучаемых генотипов генов *ACE*, *ITGB3*, *PPARG* у лиц молодого возраста. Необходимо отметить, что у пациентов до 60 лет выявленное снижение встречаемости генотипа *CC* по гену *PPARG* и, соответственно, увеличение частоты аллеля *G*, может быть использовано, с нашей точки зрения, для объективизации именно эссенциальной



формы АГ без метаболического синдрома, так как при наличии данного распределения генотипов этого гена снижается риск развития метаболического синдрома. При этом различия в полиморфных маркерах генов системы РАС могут являться ведущим патогенетическим механизмом сопряжения в формировании как инсулинорезистентности, так и вегетативной дисфункции, являющихся патогенетической основой изменения ночного профиля АД. Отсутствие выраженных отличий в частотных характеристиках гена *PPARG* по сравнению с популяционными данными указывает на отсутствие роли местных тканевых факторов в развитии инсулинорезистентности у пациентов с эссенциальной АГ. Доминирование генотипа *АС* гена *AGTR1* у пациентов без ночного снижения АД (группа 1) в сочетании с преобладанием в данной группе вегетативной дисфункции указывает на наличие патогенетических взаимосвязей активности белков системы РАС с вегетативной регуляцией сердечного ритма именно в данной группе пациентов. Полученные результаты также указывают на возможность участия генотипа *АС* гена *AGTR1*, а не полиморфизма гена *PPARG* в формировании ночной инсулинорезистентности, сопряженной с вегетативной дисфункцией у пациентов без адекватного ночного снижения АД. Это позволяет прогнозировать вероятность развития измененного профиля ночного АД и разрабатывать терапевтические подходы по коррекции инсулинорезистентности у конкретной группы пациентов на основе изучения полиморфных маркеров гена *AGTR1*. Таким образом, анализ влияния полиморфных маркеров изучаемых генов в группах с различным возрастом и характером ночного снижения АД позволяет утверждать, что влияние изучаемых показателей, как на характеристики АД (ночной профиль), так и на характеристики вегетативного статуса и аллостатической нагрузки, могут реализовываться за счёт различий в частотах полиморфных маркеров изучаемых генов, но через фактор возраста и характера ночного снижения АД. В настоящее время АГ рассматривается с позиций не только мультифакториального заболевания, но и заболевания с различными фенотипами. Так, выделяют АГ эссенциальную и АГ, развивающуюся в рамках метаболического синдрома. Имеющиеся патогенетические различия в механизмах

формирования данных двух клинических форм заболевания можно условно свести к оценке роли инсулинорезистентности, в том числе развивающейся в норме и в ночное время, и баланса местных и центральных механизмов вегетативной регуляции, их связи с активностью белков РАС. Наиболее значима данная проблема для пациентов с эссенциальной АГ при отсутствии адекватного снижения АД.

Отдельного обсуждения требует вопрос соотношения гемодинамического аллостаза с Индексом аллостатической нагрузки (ИАН), рассчитываемого на основе анализа биомаркеров и их квартильной оценки и возможности их использования для оценки адекватности проводимой терапии. Оценка эффективности проводимой гипотензивной терапии чаще всего проводится на основе оценки достижения целевых значений АД. Однако применение СМАД в сочетании с определением Индекса аллостатической нагрузки позволяет более точно рассматривать вне стрессорных и постстрессорных воздействий на организм, что может обеспечивать формирование и аллостаза.

Отсутствие в общей группе ( $n = 72$ ) пациентов с АГ признаков метаболического синдрома, почечной и сердечной недостаточности позволяет связать имеющуюся аллостатическую нагрузку на организм именно с гемодинамическими, а не биохимическими маркерами при расчете ИАН. Об этом свидетельствует наличие достоверного отличия ( $p \leq 0,05$ ) по показателям АД в виде нагрузки временем в процентах для САД и ДАД и нагрузки площадью в процентах для САД. Эти данные подтверждают наличие гемодинамической нагрузки, которую мы оцениваем как гемодинамический аллостаз у пациентов с АГ без метаболического синдрома [Zotova T. Y., Kubanova A. P., Azova M. M., et al., 2016].

**Таблица 16** – Сравнительный анализ суточной динамики показателей гемодинамики в изучаемых группах (линейный анализ)

<i>Признак</i>	<i>Группа сравнения (n = 15)</i>	<i>Пациенты с АГ (n = 72)</i>
САД ср за сутки	120±1,87	136,6±1,84
ДАД ср за сутки	76,2±1,55	78,8±1,66
ЧСС ср за сутки	76,2±1,80	73,27±1,93
Индекс времени САД, %	22,9±3,21	59,39±4,8*
Индекс времени ДАД, %	18,4±2,78	40,56±4,36*
Индекс площади САД, %	4,9±3,42	13,16±2,96*
Индекс площади ДАД, %	4,7±0,08	6,4±1,1
<i>Примечание – * – данные, достоверно отличающиеся от группы сравнения <math>p \leq 0,05</math></i>		

Факторами развития данной нагрузки, помимо повышения АД, являлись также повышение ЧСС и изменения циркадных соотношений дневных и ночных величин как для АД, так и для ЧСС. Так, 9,7% пациентов с АГ имели изменение циркадного индекса по всем трем показателям. Данная динамика ЦИ не отмечена в группе сравнения.

Относительно собственно величин ИАН необходимо отметить, что у пациентов с АГ достоверно чаще по сравнению с группой сравнения наблюдалась аллостатическая нагрузка в 1 и 2 балла, также были пациенты с уровнем аллостатической нагрузки в 3 и 4 балла. Таким образом, достижение целевых значений величин АД у пациентов с АГ без метаболического синдрома не всегда обеспечивает отсутствие аллостатической нагрузки на организм, определяемой на основе ИАН. В свете данных литературы об ускорении темпов старения организма при наличии аллостатической нагрузки [Альтман Д. Ш. и др., 2012], с нашей точки зрения целесообразно рассмотреть применимость ИАН для оценки адекватности проводимой гипотензивной терапии.

**Таблица 17** – Оценка Индекса аллостатической нагрузки (ИАН) в анализируемых группах в зависимости от состояния гемодинамики

<i>% пациентов в группе</i>	<i>Группа сравнения, n = 15</i>	<i>Пациенты с АГ, n = 72</i>
САД $\geq$ 120 мм рт. ст.	30	100*
ЧСС $\geq$ 80 уд. в мин.	7	15,27*
ЦИ $\leq$ 1 по 3 показателям (АДс, АДд и ЧСС) одновременно	0	9,7
<b>ИАН (баллы)</b>		
0	73,3*	16,67
1	26,7	<b>54,17*</b>
2	0	<b>34,72*</b>
3	0	5,6
4	0	1,4
<i>Примечание – * – данные, достоверно отличающиеся от группы сравнения; <math>p \leq 0,05</math></i>		

Собственно механизмы формирования ИАН зависят от возраста. Так, до 60 лет у пациентов с АГ превалировали гемодинамические механизмы. После 60 лет увеличивалось значение метаболических параметров, которые в данной группе находились в рамках возрастной нормы. Характеристики ночного снижения АД также определяли механизм формирования аллостатической нагрузки. Так, у пациентов с отсутствием ночного снижения АД доминировали циркадные нарушения для АД и ЧСС, а у пациентов с нормальным профилем АД определяющим фактором в формировании аллостатической нагрузки являлся размах колебаний АД. Отдельно необходимо обсудить изменение интегративных показателей гемодинамики при АГ, таких как СТАД и ДП. Именно анализ данных показателей позволяет высказать предположение, что при формировании АГ без метаболического синдрома именно изменение метаболизма клеток является основой формирования патологического состояния, в то время как перфузия (СТАД) при таком метаболизме переходит и закрепляется на другом уровне

регуляции, в том числе и с учетом активности белков РАС, которая определяется полиморфизмом генов системы РАС. В данном свете изменения активности белков РАС является компенсаторным механизмом. Поэтому терапия при АГ, направленная только на данную систему, по-видимому, не может считаться этиопатогенетической. Требуется разработка новых подходов к нормализации клеточного метаболизма при АГ, возникающего, по-видимому, на основе дисфункции митохондрий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

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 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.

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., Зотова Т. Ю. Особенности ассоциации генов РААС при АГ // 18-й конгресс РОХМиНЭ, 10-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», III всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России (г.Нижний Новгород, 26–27 апреля 2017г.).
2. Зотова Т. Ю., Луканина А. А., Денисова А. П. Особенности гемодинамического аллостаза у пациентов с изолированной АГ и АГ, развившейся на фоне метаболического синдрома // 19-й конгресс РОХМиНЭ, 11-й Всероссийский конгресс «Клиническая электрокардиология», IV всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России (г.Ростов-на-Дону, 25–26 апреля 2018г.).
3. Zotova T. Yu., Lukanina A. A., Blagonravov M. L. Opportunities of Studying Chronostructure Disorders of Central Hemodynamic Parameters Based on the Use of Circadian Index for Systolic and Diastolic Blood Pressure // World Heart Journal. 2021. Vol. 13, iss. 1. – P. 153.
4. **Zotova T. Yu., Azova M. M., Lukanina A. A., Aissa A. A., Blagonravov M. L. 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. DOI: 10.46300/91011.2021.15.24// International Journal of Biology and Biomedical Engineering. 2021. № 15. P. 212–218. Перечень МБЦ: Scopus.**
5. **Zotova T. Yu., Lukanina A. A., Blagonravov M. L. 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 // Вестник РУДН. Серия Медицина. 2021. Том25, №4. С. 282–289. Перечень РУДН.**

**6. Zotova T., Azova M., Lukanina A., Ait Aissa A., Blagonravov M. 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// International Journal of Biology and Biomedical Engineering. 2022.Vol. 16, № 13.P. 105–111. Перечень МБЦ: Scopus.**

7. 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.

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

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВСР– вариабельность сердечного ритма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДП– двойное произведение

ИАН – индекс аллостатической нагрузки

ИБС – ишемическая болезнь сердца



ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

МАУ – микроальбуминурия

ОТ – окружность талии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СТАД – структурная точка АД

ЦИ – циркадный индекс

ЦНС – центральная нервная система

*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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтман, Д. Ш. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, Е. В. Давыдова, Н. Г. Кочеткова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3-2. – С. 15–18.

2. Атьков, О. Ю. Определение динамики аллостатической нагрузки при оценке адаптации у временно работающих в условиях Арктики / О. Ю. Атьков, С. Г. Горохова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 547–548. – doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-547-548
3. Барсуков, А. В. Эссенциальная гипертензия и воспаление / А. В. Барсуков, М. С. Таланцева, А. Е. Коровин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4 (44). – С. 229–236.
4. Басанцова, Н. Ю. Циркадные нарушения артериального давления и ритма сердца у больных различного возраста в остром периоде ишемического инсульта / Н. Ю. Басанцова, Л. М. Тибекина, А. Н. Шишкин // XXI Давиденковские чтения. – Санкт-Петербург: Издательство: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 25–26.
5. Беловол, Е. В. Возрастные и гендерные особенности геротрансцендентности личности / Е. В. Беловол, З. В. Бойко, И. В. Радыш [и др.] // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 78–85.
6. Благонравов, М. Л. Характеристика циркадного профиля артериального давления при длительном развитии гипертензии у крыс линии SHR / М. Л. Благонравов, В. А. Фролов, М. М. Азова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 559–561.
7. Бондарь, И. А. Ассоциация полиморфного маркера rs1801282 гена PPARGPRO12ALA с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области и других популяциях / И. А. Бондарь, М. Л. Филипенко, О. Ю. Шабельникова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 75–78.
8. Бормина, С. О. Полифункциональный мониторинг: возможна ли одновременная оценка артериального давления и нарушений дыхания во сне? / С. О. Бормина, Л. С. Коростовцева, М. В. Бочкарев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 10–15. – doi: 10.18087/cardio.2020.1.n482.
9. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Татарaidзе А.Б., Орлов А.В., Ротарь О.П., Рагозин Р.О., Молчанова Ж.И., Свиряев Ю.В. Регулярность ритма «сон –

бодрствование» и кардиометаболические показатели // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Том 121. – № 4. – С. 57-62.

10. Бочкарев М.В., Кулакова М.А., Кемстач В.В., Гордеев А.Д., Заброда Е.Н., Осипенко С.И., Шашкова Т.В., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В. Симпатоадреналовая активность и сон – поиск маркера гиперактивации при инсомнии // Артериальная гипертензия. – 2021. – Том 21. - № 5. – С. 546-552.

11. Бутаева, О. В. Суточная вариабельность артериального давления и морфофункциональное состояние центральной нервной системы пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / О. В. Бутаева, Н. Д. Михель, И. М. Соколов [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 448–455.

12. Воронин, И. М. Оценка полисомнографических и гемодинамических показателей у здоровых девушек с суточным профилем dipper и non-dipper / И. М. Воронин, Е. А. Баженова // Вестник ТГУ. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 19–23.

13. Воротников, И. М. Влияние донаций крови на дефицит железа и показатели артериального давления у лиц с артериальной гипертензией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 3.1.18 / Воротников Илья Михайлович; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»]. – Ульяновск, 2022. – 23 с.

14. Гейко Е.Г., Радыш И.В., Артемьева М.С., Снегирева Т.Г., Ляпунова Т.В. Сравнительная оценка качества жизни, сна и психоэмоционального напряжения у студентов при дистанционном и смешанном обучении // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022. - № 10. – С. 779-794.

15. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины: коллективная монография / В. С. Баранов [и др.]; под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2009. – 527 с.

16. Глуткин, С. В. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами / С. В. Глуткин, Ю. Н. Чернышева, В. В. Зинчук [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 48–58.

17. Гончарова, И. А. Распространенность аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro и Leu66Arg гена ITGB3 у жителей Сибирского региона / И. А. Гончарова, Н. П. Бабушкина, Л. И. Минайчева [и др.] // Генетика. – 2013 – Т. 49, № 8. – С. 1008–1013.
18. Горохова, С. Г. Структура аллостатической нагрузки у работников железнодорожного транспорта / С. Г. Горохова, В. Ф. Пфаф, Е. В. Мурасеева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 4. – С. 5–9.
19. Горячев, В. А. Функциональная характеристика хроноструктуры сердечно-сосудистой системы в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.03 / Горячев Вячеслав Александрович; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2015. – 29 с.
20. Горячев, В. А. Циркадианный ритм частоты сердечных сокращений при длительном прогрессировании первичной артериальной гипертензии в эксперименте / В. А. Горячев, М. Л. Благодеров, М. М. Азова [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Интеграция науки и практики: итоги, достижения и перспективы», посвящённой 50-летию Тюменской государственной медицинской академии (5 июня 2013 г.). – Тюмень, 2013. – С. 52–57.
21. Денисов, Э. И. Сдвиг медико-биологической парадигмы: от гомеостаза к аллостазу / Э. И. Денисов, В. Ф. Пфаф, И. В. Степанян [и др.] // Нейрокомпьютеры, разработка, применение. – 2016. – № 2. – С. 16–21.
22. Денисова, А. П. Особенности реализации артериальной гипертензии в зависимости от наличия полиморфных маркеров генов РААС (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3 и метаболического синдрома: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.03 / Денисова Анна Петровна; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2016. – 22 с.
23. Дроботя, Н. В. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженко // ConsiliumMedicum. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 26–30.

24. Дроздовская, С. Б. Полиморфизм гена  $\gamma$ -рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPARG) как маркер предрасположенности к занятиям спортом / С. Б. Дроздовская, О. А. Боровик, В. Е. Досенко [и др.] // Психология и спорт. – 2012. – № 4. – С. 52–57.

25. Елькина, А. Ю., Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S1. – С. 35–40.

26. Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензиноподостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии (обзор) / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 724–728.

27. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Том 18. - № 2. – С. 45-50.

28. Зачиняев, Г. В. Системные гомеостатические реакции и аллостатические изменения при периоперационном стрессе / Г. В. Зачиняев // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 2 (69). – С. 36–41.

29. Зотова, Т. Ю. Анализ полиморфизмов генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1, AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / Т. Ю. Зотова, А. П. Кубанова, М. М. Азова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3. – С. 308–312.

30. Зотова, Т. Ю. Влияние полиморфизма гена ITGB на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом / Т. Ю. Зотова, Г. И. Мяндина, В. А. Фролов [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 22–24.

31. Зотова, Т. Ю. Нагрузка временем артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, М. Л. Благодоров // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 282–289. – doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-282-289.
32. Зотова, Т. Ю. Оценка индекса аллостатической нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома на фоне применения адекватной гипотензивной терапии / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, В. В. Тюрина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 8.
33. Зотова, Т. Ю. Параметры гемодинамического аллостаза у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией различных возрастных групп / Т. Ю. Зотова, А. А. Луканина, М. Л. Благодоров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 5. – С. 545–552.
34. Зотова, Т. Ю. Состояние гемодинамического аллостаза на фоне преэклампсии у беременных / Т. Ю. Зотова, М. Л. Благодоров, Н. Н. Лапаев, А. П. Денисова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 4. – С. 428–433.
35. Зотова, Т. Ю. Состояние гемодинамического аллостаза на фоне преэклампсии у беременных / Т. Ю. Зотова, М. Л. Благодоров, Н. Н. Лапаев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 4. – С. 428–433.
36. Кахраманова, С. М. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни / С. М. Кахраманова, А. Б. Бахшалиев, Н. С. Насруллаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 96–101.
37. Кац, Я. А. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях / Я. А. Кац, Е. В. Пархонюк, Н. С. Акимова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 189–195.
38. Кац, Я. А. Индивидуальная диагностика и концепция превентивно-предиктивно-персонифицирующей медицины / Я. А. Кац, Е. В.

Пархонюк, Н. С. Акимова [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 1. – С. 124–128.

39. Киричук, А. А. Активность, дисбаланс и адаптационные реакции функциональных систем организма иностранных студентов Российского университета дружбы народов в условиях мегаполиса / А. А. Киричук, И. В. Радыш, А. Я. Чижов // *Экология человека*. – 2019. – № 1. – С. 20-25.

40. Колесникова, Л. И. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 108, № 1. – С. 34–37.

41. Конради, А. О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления / А. О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 577–583.

42. Костюченко, Г. И. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г. И. Костюченко, О. Г. Вьюн, Л. А. Костюченко // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 46–49.

43. Кох, Н. В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2015. – № 2. – С. 4–8.

44. Крючкова, О. Н. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления / О. Н. Крючкова, Э. Ю. Турна, М. А. Мартынюк // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 2 (25). – С. 5–9.

45. Кубанова, А. П. Анализ полиморфизма PLA1/PLA2 гена IBG3 у представителей европеоидной расы с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома / А. П. Кубанова, Т. Ю. Зотова, М. М. Азова [и др.] //

Клиническая медицина: сборник материалов международной научной конференции. – М.: Русальянс «Сова», 2015. – С. 10–15.

46. Кубанова, А. П. Ассоциация полиморфизма PLA1/PLA2 гена ITGB3 с особенностями развития и клинического течения артериальной гипертензии / А. П. Кубанова, Т. Ю. Зотова, М. М. Азова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 101–105.

47. Кузник, Б. И. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с уровнем артериального давления и функцией сердца у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от видов применяемой терапии / Б. И. Кузник, Ю. Н. Смоляков, Е. С. Гусева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 581–589.

48. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. – 5-е изд., существенно доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2002. – 414 с. – ISBN 5-93929-045-0.

49. Лапаев, Н. Н. Патогенетические особенности суточной динамики артериального давления при гипертензивных расстройствах беременных, реализуемые на фоне наличия полиморфных маркеров генов РААС (ACE, AGTR1, AGT), ITGB3, FTO: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.03 / Лапаев Никита Николаевич; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2019. – 27 с.

50. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 4-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2017. – 502 с. – ISBN 978-5-98803-362-2.

51. Маркель, А. Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент / А. Л. Маркель // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10. – С. 133–139. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.

52. Мулерова, Т. А. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории / Т. А. Мулерова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 678–686.



53. Мурасеев, Е. В. К вопросу оценки профпригодности работников железнодорожного транспорта с желудочковыми нарушениями ритма сердца после стентирования коронарных артерий / Е. В. Мурасеев, С. Г. Горохова, Т. С. Пирогова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 4. – С. 128–133.
54. Мурасеева, Е. В. Оценка связи нарушений ритма сердца с аллостатической нагрузкой у мужчин трудоспособного возраста / Е. В. Мурасеева, С. Г. Горохова, В. Ф. Пфаф [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 129–129.
55. Некрасов, М. М. Оценка аллостатической нагрузки у водителей автобуса / М. М. Некрасов, С. А. Аширова, М. А. Бобоха [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 158–161.
56. Павлова, О. С. Персонализированная оценка риска развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.05 / Павлова Ольга Степановна; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр "Кардиология"». – Минск, 2021. – 46 с.
57. Павлова, О. С. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. В. Горбат [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 253–262.
58. Пахомя, Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 21–24.
59. Пинаев С.К., Торшин В.И., Радыш И.В., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Экологические факторы, связанные с колебаниями частоты новообразований у детей // Экология человека. – 2021. – № 6. – С. 49-57.
60. Погоньшева И.А., Шаламова Е.Ю., Погоньшев Д.А., Бочкарев М.В., Рагозин О.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы студенток северного ВУЗа

в сезоны с крайними значениями фотопериода // Артериальная гипертензия. – 2022. – Том 28. - № 4. – С. 444-454.

61. Подзолков, В. И. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учётом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания / В. И. Подзолков, М. В. Писарев, Д. А. Затейщикова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 89–95.

62. Радаева, О. А. Связь суточных колебаний содержания цитокинов с изменением ритмов артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии второй стадии / О. А. Радаева, А. С. Симбирцев, А. В. Ховряков // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 71–77.

63. Радаева, О. А. Цитокины в иммунопатогенезе артериальной гипертензии / О. А. Радаева. – М.: Наука, 2021. – 349 с. – ISBN 978-5-02-040863-0.

64. Радаева, О. А. Цитокины в патогенезе и диагностике эссенциальной артериальной гипертензии: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.03.09 / Радаева Ольга Александровна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН]. – Саранск, 2019. – 396 с.

65. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечнососудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 8–17.

66. Радыш, И. В. Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма во время моделирования операторской деятельности у студентов разных этнических групп / И. В. Радыш, В. И. Торшин, Б. И. Щиголь [и др.] // Технологии живых систем. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 60-65.

67. Расин, М. С. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом / М. С. Расин // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 5 (53). – С. 86–91.

68. Рябыкина, Г. В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Медпрактика-М, 2016. – 351 с. – ISBN 978-5-98803-353-0.

69. Самарина, О. В. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей: персонализированный подход к прогнозированию раннего дебюта заболевания и назначению лекарственной терапии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Самарина Ольга Вячеславовна; [Место защиты: Ур. гос. мед. унт]. – Екатеринбург, 2017. – 26 с.

70. Свеклина, Т. С. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Т. С. Свеклина // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 111.

71. Смирнова, И. А. Возрастные изменения миокарда и скелетных мышц у больных с артериальной гипертензией / И. А. Смирнова, О. М. Кузьминов, Л. А. Крупенькина [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2019. – Т. 42, № 1. С. 49–56.

72. Сосна, Л. С. Полиморфизм гена *PPARGC1A* высококвалифицированных спортсменов-единоборцев / Л. С. Сосна, А. С. Козлова // Прикладная спортивная наука. – 2015. – № 2. – С. 78–82.

73. Сысоев, К. А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни / К. А. Сысоев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 447–456.

74. Татаринцев, П. Б. Эволюция математических методов анализа variability сердечного ритма: достижения и перспективы / П. Б. Татаринцев, Ж. И. Молчанова, И. В. Радыш [и др.] // Технологии живых систем. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 40–50.

75. Тугуз, А. Р. Частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели рецептора I типа гена ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах населения г. Майкопа (Республика Адыгея) / А. Р. Тугуз, Н. А. Агаджанян, С. П. Лысенков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3. – С. 15.

76. Фролов, В. А. Болезнь как нарушение информационного процесса / В. А. Фролов, Т. Ю. Зотова, А. К. Зотов. – М.: Изд-во Российского ун-та дружбы народов, 2006. – 187 с. – ISBN 5-209-01915-2.

77. Хохлов А. Л. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 3 (29). – С. 53–58.

78. Хохлов, А. Л. Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 14–18.

79. Хроноструктура ритмов артериального давления, кардиocereбральные отношения, когнитивный статус и качество жизни у больных рассеянным склерозом: монография / Ж. И. Молчанова, П. Б. Татаринцев, О. Н. Рагозин [и др.]; под ред. О. Н. Рогозина, С. М. Чибисова. – М.6 ФГАО ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. – 116 с. – ISBN 978-5-209-08903-2.

80. Цфасман, А. З. Суточный профиль артериального давления при депривации сна у больных гипертонической болезнью на фоне артериальной гипертензии / А. З. Цфасман, Д. В. Алпаев, Т. Д. Карецкая // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 7. – С. 34–37.

81. Чаулин, А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечнососудистой системы / А. М. Чаулин // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 3 (22). – С. 37–45.

82. Чесникова, А. И. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных / А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко, Н. С. Скаржинская [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 32–38.

83. Чибисов, С. М. Десинхроноз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы / С. М. Чибисов, Г. С. Катинас, М. В. Дементьев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С. 37–38.

84. Чибисов, С. М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии / С. М. Чибисов // Новая аптека. – 2001 – №. 3. – С. 42–49.

85. Чиби́сов, С. М. Хроноструктура циркадианного ритма АД и ЧСС у «сов» и «жаворонков» / С. М. Чиби́сов, Р. К. Агравал, Г. А. Кудряшова [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 196–198.
86. Шаламова, Е. Ю. Дезадаптивные реакции сердечно-сосудистой системы во взаимосвязи с функцией сна и копинг-поведением у студентов северного медицинского вуза / Е. Ю. Шаламова, О. Н. Рагозин, М. В. Бочкарев [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 176–190. – doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2-176-19.
87. Шаламова, Е. Ю. Факторный анализ параметров суточной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза / Е. Ю. Шаламова, В. Р. Сафонова, О. Н. Рагозин [и др.] // *Экология человека*. – 2018. – № 3. – С. 39–44.
88. Шаханова, А. Т. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система / А. Т. Шаханова, Н. Е. Аукенов, А. У. Нуртазина // *Наука и образование*. – 2018. – № 1. – С. 116–130. – doi: 10.34689/SH.2018.20.1.009.
89. Шкарин, В. В. Концепция структурной точки артериального давления, как физиологической константы организма / В. В. Шкарин // *Вестник НМТ*. – 2000. – № 1. – С. 11–16.
90. Шляхто, Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 81–88.
91. Altman, D. Sh. Growth of biological markers of aging and allostasis in veterans of the Afghan war conflict with early forms of chronic brain ischemia / D. Sh. Altman, E. V. Davydova, N. G. Kochetkova [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 3487–3496. – doi: 10.1002/ehf2.13002.
92. Arif, M. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension / M. Arif, S. Sadayappan, R.C. Becker [et al.] // *Hypertension Research*. – 2019. – Vol. 42 (8). – P. 1099–1113. – doi: 10.1038/s41440-019-0248-0.
93. Ayansina, D. Long term effects of gestational hypertension and preeclampsia on kidney function: record linkage study / D. Ayansina, C. Black, S. J. Hall [et al.] //

Pregnancy Hypertens. – 2016. – Vol. 6 (4). – P. 344–349. – doi: 10.1016/j.preghy.2016.08.231.

94. Bhupatiraju, C. Association of Shorter Telomere Length with Essential Hypertension in Indian Population / C. Bhupatiraju, D. Saini, S. Patkar [et al.] // *Am. J. Hum. Biol.* – 2012. – Vol. 24 (4). – P. 573–578. – doi: 10.1002/ajhb.22264.

95. Bochkarev, M. Sleep duration and cardiovascular risk: results of the large-scale epidemiology study ESSE-RF / M. Bochkarev, L. Korostovtseva, E. Medvedeva [et al.] // *Arterial Hypertension.* – 2019. – Vol. 23 (4). – P. 248–255. – doi: 10.5603/AH.a2019.001.

96. Bolívar, J. J. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology / J. J. Bolívar // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 547809. – doi: 10.1155/2013/547809.

97. Bruno, R. M. Interactions between sympathetic nervous system and endogenous endothelin in patients with essential hypertension / R. M. Bruno, I. Sudano, L. Ghiadoni [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57 (1). – P. 79–84. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163584.

98. Buckwalter, J. G. Allostatic load as a complex clinical construct: a case-based computational modeling approach / J. G. Buckwalter, B. Castellani, B. McEwen [et al.] // *Complexity.* – 2016. – Vol. 21(S1). – P. 291–306. – doi: 10.1002/cplx.21743.

99. Cam, T. D. Results of daily monitoring among adolescents with different forms of arterial hypertension / T. D. Cam, T. A. Hoang, H. T. Le [et al.] // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2021. – Vol. 63. – P. 101403. – doi: 10.1016/j.ppedcard.2021.101403.

100. Canoy, D. Hypertension in pregnancy and risk of coronary heart disease and stroke: a prospective study in a large UK cohort / D. Canoy, B. J. Cairns, A. Balkwill [et al.] // *International journal of cardiology.* – 2016. – Vol. 222. – P. 1012–1018. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.170.

101. Chen, S. Vitamin D deficiency and essential hypertension / S. Chen, Y. Sun, D. K. Agrawal // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2015. – Vol. 9 (11). – P. 885–901. – doi: 10.1016/j.jash.2015.08.009.

102. Chesnikova, A. I. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art / Chesnikova, M. M. Batyushin, V. P. Terentyev // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 432–440.

103. Chrysaidou, K. Secondary hypertension in children and adolescents: novel insights / K. Chrysaidou, A. Chainoglou, V. Karava [et al.] // Current hypertension reviews. – 2020. – Vol. 16 (1). – P. 37–44. – doi: 10.2174/1573402115666190416152820.

104. De Andrade, P. E. Reduction of heart rate variability in hypertensive elderly / P. E. de Andrade, J. A. T. do Amaral, L. S. Paiva [et al.] // Blood pressure. – 2017. – Vol. 26 (6). – P. 350–358. – doi: 10.1080/08037051.2017.1354285.

105. Deeb, S. A Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // Nature genetics. – 1998. – Vol. 20 (3). – P. 284–287. – doi: 10.1038/3099.

106. Dhanachandra Singh, Kh. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study / Kh. Dhanachandra Singh, A. Jajodia, H. Kaur [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 538. – doi: 10.1155/2014/538053.

107. Ebrahimi, F. Automatic sleep staging using empirical mode decomposition, discrete wavelet transforms, time-domain, and nonlinear dynamics features of heart rate variability signals / F. Ebrahimi, S.-K. Setarehdan, J. Ayala-Moyeda [et al.] // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2013. – Vol. 112 (1). – P. 47–57. – doi: 10.1016/j.cmpb.2013.06.007.

108. Ehret, G. B. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension / G. B. Ehret // Curr. Hypertens Rep. – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 17–25. – doi: 10.1007/s11906-009-0086-6.

109. Fang, C. Association of Higher Resistin Levels with Inflammatory Activation and Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension / C. Fang, J. Lei, Sh. Zhou [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2013. – Vol. 126 (4). – P. 646–649.

110. Fisher, S. J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? / S. J. Fisher // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 213 (4). – P. S115–S122. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.

111. Ghogomu, S. M. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon / S. M. Ghogomu, N. E. Ngolle, R. N. Mouliom [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 28. – doi: 10.4238/gmr.15017462.

112. Gong, H. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension / H. Gong, L. Mu, T. Zhang [et al.] // *Journal of genetics*. – 2019. – Vol. 98. – P. 1-5.

113. Graham, L. A. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension / L. A. Graham, S. Padmanabhan, N. J. Fraser [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63 (3). – P. 551–558. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423.

114. Guedes, A. F. Essential arterial hypertension patients present higher cell adhesion orces, contributing to fibrinogen-dependent cardiovascular risk / A. F. Guedes, F. A. Carvalho, C. Moreira [et al.] // *Nanoscale*. – 2017. – Vol. 9 (39). – P. 14897–14906. – doi: 10.1039/c7nr03891g.

115. Guedes, A. F. Fibrinogen–erythrocyte binding and hemorheology measurements in the assessment of essential arterial hypertension patients / A. F. Guedes, C. Moreira, J. B. Nogueira [et al.] // *Nanoscale*. – 2019. – Vol. 11 (6). – P. 2757–2766. – doi: 10.1039/c8nr04398a.

116. Harwani, S. C. Neurohormonal modulation of the innate immune system is proinflammatory in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat, a genetic model of essential hypertension / S. C. Harwani, M. W. Chapleau, K. L. Legge [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111 (9). – P. 1190–1197. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.277475.

117. Hermida, R. C. Cardiovascular risk of essential hypertension: influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications / R. C. Hermida,



D. E. Ayala, A. Mojón [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2013. – Vol. 30 (1-2). – P. 315–327. – doi: 10.3109/07420528.2012.701534.

118. Hu, D. C. Interaction of six candidate genes in essential hypertension / D. C. Hu, X. L. Zhao, J. C. Shao [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13 (4). – P. 8385–8395. – doi: 10.4238/2014.October.20.14.

119. Ji, L. Association Between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population / L. Ji, X. Cai, L. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. e72701. – doi: 10.1371/journal.pone.0072701.

120. Ji, L. D. Are genetic polymorphisms in the renin–angiotensin–aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies / L. D. Ji, J. Y. Li, B. B. Yao [et al.] // *Journal of human hypertension.* – 2017. – Vol. 31 (11). – P. 695-698. – doi: 10.1038/jhh.2017.29.

121. Jiao, Y. 5-HTT, BMPR2, EDN1, ENG, KCNA5 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-Analysis / Y. Jiao, W. Wang, P. Lei [et al.] // *Gene.* – 2019. – Vol. 680. – P. 34–42. – doi: 10.1016/j.gene.2018.09.020.

122. Jordan, J. Arterial hypertension: diagnosis and treatment / J. Jordan, C. Kurschat, H. Reuter [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International.* – 2018. – Vol. 115 (33–34). – P. 557. – doi: 10.1016/j.kint.2021.09.026.

123. Juster, R. P. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition / R. P. Juster, B. S. McEwen, S. J. Lupien // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2010. – Vol. 35 (1). – P. 2–16. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.

124. Kamat, M. A. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations / M. A. Kamat, J. A. Blackshaw, R. Young [et al.] // *Bioinformatics.* – 2019. – Vol. 35 (22). – P. 4851–4853. – doi: 10.1093/bioinformatics/btz469.

125. Khatami, M. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M.M. Heidari, S. Soheilyfar // *Archives of Medical Science Atherosclerotic Diseases.* – 2016. – Vol. 1 (1). – P. 9–15. – doi: 10.5114/amsad.2016.59587.

126. Kim, H.-K. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / H.-K. Kim, H. Lee, J. T. Kwon [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – Vol. 16 (4). – P. 712–729. – doi:10.1177/1470320313516174.

127. Koichubekov, B. K. Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension / B. K. Koichubekov, M. A. Sorokina, Y. M. Laryushina [et al.] // *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* – Elsevier Masson, 2018. – Vol. 67 (3). – P. 174–179. – doi: 10.1016/j.ancard.2018.04.014.

128. Kolomeichuk, S. N. MTNR1A and MTNR1B Gene Variants of the Melatonin Receptor and Arterial Stiffness in Persons without Arterial Hypertension / S. N. Kolomeichuk, V. A. Korneva, T. Yu. Kuznetsova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2023. – Vol. 174 (4). – P. 460–463. – doi: 10.1007/s10517-023-05729-x.

129. Kublanov, V. Diagnostics of the arterial hypertension by means of the discriminant analysis of the heart rate variability signals features combinations / V. Kublanov, A. Dolganov, Y. Kazakov // *BIOSIGNALS 2017 – 10-th International Conference on Bio-Inspired Systems and Signal Processing, Proceedings; Part of 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC.* – 2017. – Vol. 4. – P. 291–298.

130. Lapaev, N. N. Prevalence of DNMT3B-149 C>> T and SYCP3 T657C polymorphisms among Russian women / N. N. Lapaev, A. A. Ahmed, M.M. Azova [et al.] // *Febs. Open Bio.* – 2018. – Vol. 8. – P. 113–113.

131. Liao, X. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / X. Liao, Z. Yang, D. Peng [et al.] // *Genet Mol Biol.* – 2014. – Vol. 37 (3). – P. 473–479. – doi: 10.1590/S1415-47572014000400001.

132. Lip, S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification / S. Lip, S. Padmanabhan // *Can J Cardiol.* – 2020. – Vol. 36(5). – P. 694–705. – doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.001.

133. Lu, N. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects / N. Lu, Y. Yang, Y. Wang [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39 (6). – P. 6581–6589. – doi: 10.1007/s11033-012-1487-1.

134. MacArthur, J. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) / J. MacArthur, E. Bowler, M. Cerezo [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2017. – Vol. 45. – P. D896–901. – doi: 10.1093/nar/gkw1133.

135. Machado, I. B. Factors associated with primary hypertension in pediatric patients: an up-to-date / I. B. Machado, M. R. Tofanelli, A. A. Saldanha da Silva [et al.] // *Current pediatric reviews.* – 2021. – Vol. 17 (1). – P. 15–37. – doi: 10.2174/1573396317999210111200222.

136. Maimaitiming, M. Study on the related factors affecting the circadian rhythm of blood pressure in patients with essential hypertension / M Maimaitiming, P Liang, M Bai // *Biological Rhythm Research.* – 2022. – Vol. 53 (12). – P. 1811–1820. – doi: 10.1080/09291016.2022.2044630.

137. Matzer, F. Association of allostatic load with health-related quality of life in patients with arterial hypertension: a cross-sectional analysis / F. Matzer, C. Fazekas, C. Vajda [et al.] // *Swiss Medical Weekly.* – 2018. – Vol. 148. – P. w14689. – doi: 10.4414/smw.2018.14689.

138. Mauss, D. Measuring allostasis load in the workforce: a systematic review / D. Mauss, J. Li, B. Schmidt [et al.] // *Industrial Health.* – 2015. – Vol. 53 (1). – P. 5–20. – doi: 10.2486/indhealth.2014-0122.

139. McEwen, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators / B. S. McEwen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 583 (2–3). – P. 174–185. – doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071.

140. McNulty, H. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: a personalized approach to prevention and treatment of hypertension / H. McNulty, J. J. Strain, C. F. Hughes [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2017. – Vol. 53. – P. 2–9. – doi: 10.1016/j.mam.2016.10.002.

141. Melillo, P. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients / P. Melillo, R. Izzo, N. De Luca // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. P. 105. – doi: 10.1186/1471-2261-12-105.
142. Millis, R. M. Epigenetics and hypertension / R. M. Millis // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 21–28. – doi: 10.1007/s11906-010-0173-8.
143. Mohana, V. U. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension – a case-control study / V. U. Mohana, N. Swapna, R. S. Surender [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 38–44. – doi: 10.3109/10641963.2011.618207.
144. Mordi, I. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / I. Mordi, N. Mordi, C. Delles [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (8). – P. 1464–1472. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000965.
145. Oa, R. A correlation between the fluctuations of cytokine concentrations measured in the morning and evening and the circadian blood pressure rhythm in patients with stage II essential hypertension / R. Oa, S. As, K. Av // *Bulletin of Russian State Medical University.* – 2019. – Vol. 1. – P. 65–70.
146. Parker, H. W. Abstract P541: High Allostatic Load is Associated with Increased Risk of All-cause Mortality – A Systematic Review and Meta-analysis / H. W. Parker, A. M. Abreu, M. Sullivan [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (S1). – P. 541.
147. Perla, S. K. Epigenetic Regulation of the Human Angiotensinogen Gene by Single Nucleotide Polymorphisms / S. K. Perla. – The University of Toledo, 2018. – 90 p.
148. Pinheiro, D. S. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients / D. S. Pinheiro, R. S. Santos, P. C. B. V. Jardim [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (8). – P. e0221248. – doi: 10.1371/journal.pone.0221248.
149. Piotrowski, P. Allostatic load index and its clinical correlates at various stages of psychosis / P. Piotrowski, K. Kotowicz, J. Rymaszewska [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2019. – Vol. 210. – P. 73–80. – doi: 10.1016/j.schres.2019.06.009.

150. Qian, X. Interactions between PPARG and AGTR1 gene polymorphisms on the risk of hypertension in Chinese Han population / X. Qian, D. Guo, H. Zhou [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 90–97. – doi: 10.1089/gtmb.2017.0141.
151. Rana, G. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population / G. Rana, S. Yadav, S. Joshi [et al.] // *Journal of community genetics*. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 51–55. – doi: 10.1007/s12687-017-0321-9.
152. Rashed, L. Studying the association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 gene polymorphism, cardiovascular risk and lichen planus / L. Rashed, R. Abdel Hay, M. AlKaffas [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017. – Vol. 46 (10). – P. 1023–1029. – doi: 10.1111/jop.12588.
153. Rizzoni, D. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension / D. Rizzoni, E. Agabiti-Rosei // *Intern. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 7 (3). P. 205–212. – doi: 10.1007/s11739-011-0548-0.
154. Rocha, R. M. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome / R. M. Rocha, G. B. Barra, É. C. Rosa [et al.] // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – Vol. 59 (4). – P. 297–302. – doi: 10.1590/2359-3997000000086.
155. Rosendorff, C. *Essential Cardiology. Principles and practice* / C. Rosendorff. Eisevier, 2005. – 750 p.
156. Rossi, G. P. Genetic Screening in Arterial Hypertension / G. P. Rossi, G. Ceolotto, B. Caroccia [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13 (5). – P. 289–298. – doi: 10.1038/nrendo.2016.196.
157. Salfati, E. Direct Estimates of the Genomic Contributions to Blood Pressure Heritability within a Population-Based Cohort (ARIC) / E. Salfati, A.C. Morrison, E. Boerwinkle // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (7). – P. e0133031. – doi: 10.1371/journal.pone.0133031.

158. Saxena, T. Essential Hypertension: Pathophysiology & Management (Current View) / T. Saxena, A. O. Ali, M. Saxena // *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 5 (1). – P. 57-60.

159. Saxena, T. Pathophysiology of essential hypertension: an update / T. Saxena, A. O. Ali, M. Saxena // *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2018. – Vol. 16 (12). – P. 879-887. – doi: 10.1080/14779072.2018.1540301.

160. Scheffler, P. Heart rate variability exhibits complication-dependent changes postsurgery / P. Scheffler, S. Muccio, G. Egiziano [et al.] // *Angiology*. – 2013. – Vol. 64 (8). – P. 597–603. – doi: 10.1177/0003319712461932.

161. Schulkin, J. Allostasis: A Brain-Centered, Predictive Mode of Physiological Regulation / J. Schulkin, P. Sterling // *Trends Neurosci*. – 2019. – Vol. 42 (10). – P. 740–752. – doi: 10.1016/j.tins.2019.07.010.

162. Semianiv, M. M. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension / M. M. Semianiv, L. P. Sydoruk, V. S. Dzhuryak [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2021. – Vol. 14 (6). – P. 782–789. – doi: 10.25122/jml-2021-0018.

163. Sengul, C. Epicardial Fat Thickness Is Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern in Patients with Essential Hypertension / C. Sengul, C. Cevik, O. Ozveren [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2012. – Vol. 34 (3). – P. 165–170. – doi: 10.3109/10641963.2011.577488.

164. Sergeev, K. Wavelet skeletons in sleep EEG – monitoring as biomarkers of early diagnostics of mild cognitive impairment / K. Sergeev A. Runnova, M. Zhuravlev [et al.] // *Chaos*. – 2021. – Vol. 31 (7). – P. 073110. – doi: 10.1063/5.0055441.

165. Shalimova, A. The Role of Genetic Polymorphism in the Formation of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes and Their Comorbidity / A. Shalimova, G. Fadieienko, O. Kolesnikova [et al.] // *Curr. Pharm. Des*. – 2019. – Vol. 25 (3). – P. 218–227. – doi: 10.2174/1381612825666190314124049.

166. Shulkin, J. Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation / J. Shulkin. – Cambridge, 2004. – 388 p.

167. Singh, D. Kh. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / D. Kh. Singh, A. Jajodia, H. Kaur [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–10. – doi: 10.1155/2014/538053.
168. Singh, M. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A. K. Singh, P. Pandey [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 268–277. – doi: 10.3109/10641963.2015.1116543.
169. Sousa, A. C. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population / A. C. Sousa, R. P. Reis, A. Pereira // *Acta Med Port.* – 2018. – Vol. 31 (10). – P. 542-550. – doi: 10.20344/amp.9184.
170. Staessen, J. A. Essential hypertension / J. A. Staessen, J. Wang, G. Bianchi // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361 (9369). – P. 1629–1641. – doi: 10.1016/S0140-6736(03)13302-8.
171. Sterling, P. Allostasis: A model of predictive regulation / P. Sterling // *Physiology & Behavior.* – 2012. – № 106. – P. 5–15. – doi: 10.1016/j.physbeh.2011.06.004.
172. Su, D. Circadian blood pressure variations in postmenopausal females with hypertension / D. Su, A. Song, B. Yan [et al.] // *Int Heart J.* – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 361–366. doi: 10.1536/ihj.17-206.
173. Sun, F. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China / F. Sun, N. He, K. Zhang [et al.] // *Clinical and experimental hypertension.* – 2018. – Vol. 40 (1). – P. 32–38. – doi: 10.1080/10641963.2017.1291659.
174. Sun, Z. Aging, Arterial Stiffness, and Hypertension / Z. Sun // *Hypertension.* 2015. – Vol. 65 (2). – P. 252–256. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.
175. Swapna, N. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension / N. Swapna, U. M. Vamsi, G. Usha [et al.] // *Indian J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 201–206. – doi: 10.4103/0971-6866.92104.
176. Sydoruk, A. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients

/ A. Sydorchuk, L. Sydorchuk, A. Gutnitska [et al.] // *Gen Physiol Biophys.* – 2023. – Vol. 42 (2). – P. 179–190. – doi: 10.4149/gpb\_2022060.

177. Sydorchuk, A. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population / A. Sydorchuk, L. Sydorchuk // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 332–341. – doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.032.

178. Tang, Z. Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension / Z. Tang, L. Xiao, J. Q. Wang [et al.] // *Minerva medica.* – 2016. – Vol. 108 (2). – P. 103–107. – doi: 10.23736/S0026-4806.16.04951-X.

179. Tanrikulu, L. Neurovascular compression of medulla oblongata–Association for gestation-induced hypertension / L. Tanrikulu, R. Naraghi, V. Ernst [et al.] // *Medical Hypotheses.* – 2015. – Vol. 84 (6). – P. 605–610. – doi: 10.1016/j.mehy.2015.03.024.

180. Temelkova-Kurktschiev, T. Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 protects against atherosclerosis / T. Temelkova-Kurktschiev, M. Hanefeld, G. Chinetti [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (8). – P. 4238–4242. – doi: 10.1210/jc.2003-032120.

181. Tooher, J. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study / J. Tooher, C. Thornton, A. Makris [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2016. – Vol. 214 (6). – P. 722. e1–722.e6. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.047.

182. Turak, O. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension / O. Turak, F. Ozcan, D. Tok [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 7–13. – doi: 10.1111/jch.12026.

183. Wang, W. Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis / W. Z. Wang // *J Geriatr Cardiol.* – 2013. – Vol. 10 (1). – P. 59–65. – doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.



184. Wang, X. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males / X. Wang, B. Falkner, H. Zhu [et al.] // *PloS one.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. e53938. – doi: 10.1371/journal.pone.0053938.

185. Watkins, W. S. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W. S. Watkins, S. C. Hunt, G. H. Williams [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 65–75. – doi: 10.1097/HJH.0b013e328332031a.

186. Wei, L. K. Recent advances in the genetics of hypertension / L. K. Wei, A. Au, L. K. Teh [et al.] // *Hypertension: from basic research to clinical practice.* – 2016. – P. 561–581. – doi: 10.1007/5584\_2016\_75.

187. Wise, I. A. Epigenetic Modifications in Essential Hypertension / I. A. Wise, F. J. Charchar // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17 (4). – P. 451. – doi: 10.3390/ijms17040451.

188. Wu, G. Noncoding RNAs in the regulatory network of hypertension / G. Wu, P.A. Jose, C. Zeng // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72 (5). – P. 1047–1059. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11126.

189. Wu, Y. Genetic association study of prolylcarboxypeptidase polymorphisms with susceptibility to essential hypertension in the Yi minority of China: A case–control study based on an isolated population / Y. Wu, H. Yang, C. Xiao // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 1470320320919586. – doi: 10.1177/1470320320919586.

190. Yu, B. The role of hypoxia-inducible factors in cardiovascular diseases / B. Yu, X. Wang, Y. Song [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2022. – Vol. 238. – P. 108186. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108186.

191. Zaiou, M. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically guided therapy and personalized medicine / M. Zaiou, H. El Amri [et al.] // *Clinical genetics.* – 2017. – Vol. 91 (3). – P. 355–370. – doi: 10.1111/cge.12881.

192. Zdrojewski, T. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey / T.

Zdrojewski, B. Wizner, A. Wicek [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (3). – P. 532–538. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000823.

193. Zhao, H. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis / H. Zhao, R. Zhao, Sh. Hu [et al.] // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol. 40 (7). – P. BSR20201414. – doi: 10.1042/BSR20201414.

194. Zhou, B. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G. A. Mensah [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18 (11). – P. 785–802. – doi: 10.1038/s41569-021-00559-8

195. Zhu, M. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting / M. Zhu, M. Yang, J. Lin [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone System.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 1470320316688774. – doi: 10.1177/1470320316688774.

196. Zotova, T. Distribution of polymorphic markers of genes encoding the reninangiotensin system (ACE, AGT, AGTR1), ITGB3, PPARG in patients with essential hypertension depending on the age / T. Zotova, M. Azova, A. Lukanina [et al.]. // *International journal of biology and biomedical engineering.* – 2022. – Vol. 16. – P. 105–111. – doi: 10.46300/91011.2022.16.13.

197. Zotova, T. Y. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (ACE, AGTR1, and AGT) and gene ITGB3 in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome / T. Y. Zotova, A. P. Kubanova, M.M. Azova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2016. – Vol. 161 (3). – P. 334–338. – doi: 10.1007/s10517-016-3408-0.

198. Zotova, T. Y. Blood pressure time load formation in patients with arterial hypertension without metabolic syndrome / Zotova, T. Y., Lukanina A.A. [et al.]. // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 282–289.

199. Zotova, T. Y. Distribution of polymorphic marker of genes of the reninangiotensin system RAS (AGT, AGTR1, ACE), ITGB3, PPARG) in patients with essential arterial hypertension depending on the nature of the nocturnal decrease of BP /

T. Y. Zotova, M. M. Azova, A. A. Lukanina [et al.] // International journal of biology and biomedical engineering. – 2021. – Vol. 15. – P. 212–218. – doi: 10.46300/91011.2021.15.24.

200. Zotova, T. Y. Hemodynamic allostasis of pregnant women against the background of preeclampsia / T. Y. Zotova, M. L. Blagonravov, N. N. Lapaev [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 165, № 4. – P. 440–444. – doi: 10.1007/s10517-018-4189-4.