

На правах рукописи

Елькина Анастасия Юрьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО
С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Акимова Наталья Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор;
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет Минобрнауки России,
медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и
физической культуры; кафедра терапии и профессиональных болезней;
заведующий кафедрой

Олейников Валентин Элиевич – доктор медицинских наук, профессор;
ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет Минобрнауки России,
медицинский институт; кафедра терапии; заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.066.01 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте <http://www.sgmru.ru/sci/dissov/>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

А.И. Кодочигова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время имеется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди молодых лиц, поэтому проблема ранней диагностики ССЗ по-прежнему остается весьма актуальной. Артериальная гипертония (АГ) является одним из модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, воздействие на который позволяет уменьшить смертность от ССЗ [Оганов Р.Г. и др., 2017; E. Ford et al., 2007].

Несмотря на меры профилактики, распространенность АГ в России и мире остается высокой [Чазова И.Е. и др., 2015]. В России распространенность АГ составила 44% [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., 2014]. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АГ среди лиц молодого возраста. По данным Н.Т. Ватутина и Е.В. Складной, распространенность АГ у лиц в возрасте 20–29 лет составляет 14,2% [Ватутин Н.Т., Складная Е.В., 2017]. Артериальная гипертония относится к мультифакториальной патологии. В ее развитие вносят вклад как факторы внешней среды, так и генетические факторы риска. Последние могут играть одну из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики гипертонии может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к ее развитию [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2003; Козлова А.С., Лебедь Т.Л. и др., 2014].

Стоит отметить, что подавляющая часть исследований в этой области посвящена изучению роли генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии гипертонии, в то время как взаимосвязь развития АГ с полиморфными вариантами генов, регулирующими липидный обмен и антиоксидантную защиту, изучена недостаточно. При этом большинство исследований касается людей, уже страдающих АГ, в то время как информация о распределении данных полиморфных вариантов среди лиц, имеющих только факторы риска развития ССЗ, в литературе практически отсутствует.

В частности, развитию АГ способствует нарушение регуляции сосудистого тонуса (СТ), часто встречающееся не только у пациентов с кардиоваскулярной патологией, но и у молодых, относительно здоровых лиц. При анализе литературных источников удалось найти лишь несколько статей, посвященных указанной тематике, однако авторами данных работ были в основном изучены ассоциации артериального давления (АД) и полиморфизма генов РААС [McCole S.D., Brown M.D. et al., 2002; Ortlepp J.R., Metrikat J. et al., 2003]. Остается малоизученным, но, как нам кажется, не менее актуальным, значение полиморфных вариантов генов липидного обмена и антиоксидантной защиты в регуляции СТ. Учитывая полигенную природу процесса формирования СТ, не исключено, что изучаемые нами полиморфизмы могут принимать в нем свое непосредственное и / или опосредованное участие. Безусловно, выявление доклинических стадий сосудистой патологии перспективно в плане профилактики развития АГ.

Психологические и вегетативные расстройства центральной нервной системы – один из факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, оказывающий как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на прогноз ССЗ и в целом на качество и продолжительность жизни [Allgulander C., 2016; Terri L. et al., 2010]. В то же время уже имеющаяся сердечно-сосудистая патология способна, в свою очередь, усиливать проявления психовегетативного дисбаланса центральной нервной системы, а также способствовать развитию когнитивной дисфункции [Козловский В.И. и др., 2014]. В свете представленного важность профилактики кардиоваскулярной патологии не вызывает сомнений.

Цель исследования

Изучить клинико-диагностическое значение полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3, ассоциированных с повышенным кардиоваскулярным риском, у молодых относительно здоровых лиц и у пациентов, страдающих артериальной гипертонией.

Задачи исследования:

1. Исследовать взаимосвязи изменения показателей гемодинамики (артериального давления и частоты сердечных сокращений) у молодых лиц при проведении ортостатической пробы и полиморфизма, ассоциированного с кардиоваскулярным риском, генов AGT и AGTR1, участвующих в функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; а также PON1 и APOC3, принимающих участие в обмене липидов.

2. Изучить когнитивные функции и психовегетативные характеристики молодых лиц в зависимости от полиморфизма генов PON1, APOC3, AGT, AGTR1.

3. У больных с артериальной гипертонией определить взаимосвязи между изменениями изучаемых показателей гемодинамики при проведении ортостатической пробы и полиморфизмом генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3.

4. У пациентов с артериальной гипертонией оценить психовегетативные характеристики, показатели когнитивных функций и их связь с полиморфизмом генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний AGT, AGTR1, PON1, APOC3.

5. Провести сравнительный анализ связей показателей ортостатической пробы, психовегетативных характеристик, результатов когнитивных тестов с наличием в генотипе у молодых лиц и пациентов с артериальной гипертонией полиморфных вариантов генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний AGT, AGTR1, PON1, APOC3. На основании выявленных закономерностей определить возможные предикторы раннего развития артериальной гипертонии.

Научная новизна

В данной работе впервые:

– установлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1 и изучаемыми показателями гемодинамики при проведении ортостатической пробы (ОП) как у молодых лиц, так и у пациентов с АГ;

– доказано, что наличие в генотипе полиморфных вариантов A1666C A > C гена AGTR1 и M268T T > C гена AGT связано с меньшими изменениями показателей гемодинамики при проведении ОП как у молодых лиц, так и пациентов с АГ;

– определено, что полиморфизм A1666C A > C гена AGTR1 коррелирует с возрастом начала артериальной гипертонии;

– показано, что в отличие от пациентов с АГ у молодых лиц наличие панических атак, повышенного уровня тревожности и степень выраженности вегетативных изменений ассоциированы с полиморфизмом генов AGTR1, APOC3 и PON1;

– установлено, что характер «влияния» полиморфизма -482 C > T гена APOC3 на когнитивные функции зависит от наличия артериальной гипертонии.

Теоретическая и практическая значимость

Установлена взаимосвязь полиморфных вариантов A1666C A > C гена AGTR1 и M268T T > C гена AGT с изменениями АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при проведении ОП у молодых лиц и у пациентов с АГ. Показана перспективность определения полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 с целью уточнения генетического риска более раннего развития АГ. Определена важность оценки когнитивного статуса в сочетании с определением полиморфизма Q192R A > G гена PON1 в плане прогнозирования риска развития когнитивных нарушений.

Методология и методы исследования

Данная работа является кросс-секционным исследованием взаимосвязей, в ходе которого проводился поиск ассоциаций особенностей регуляции СТ, когнитивных, психовегетативных характеристик и некоторых полиморфных вариантов генов – кандидатов ССЗ (AGT, AGTR1, PON1, APOC3) у молодых относительно здоровых лиц и у пациентов с АГ.

Помимо общеклинического обследования, всем участникам исследования выполнялись активная ортостатическая проба (ОП); оценка когнитивных и

психовегетативных характеристик; проводился забор крови для проведения генетического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфные варианты генов AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), PON1 (rs854560, rs662), APOC3 (rs2854116, rs2854117) могут влиять на регуляцию сосудистого тонуса как у молодых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертонией.

2. Наличие в генотипе аллеля С полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 и аллеля С полиморфизма M268T T > C гена AGT связано с меньшими изменениями показателей гемодинамики при проведении ортостатической пробы у молодых здоровых лиц. Принципиальное совпадение этих результатов с данными обследования пациентов с артериальной гипертонией позволяют считать выявленные взаимосвязи закономерными.

3. Присутствие в генотипе пациентов с артериальной гипертонией аллеля риска С полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 может быть ассоциировано с более ранним развитием гипертонии.

4. У молодых лиц повышенный уровень тревожности, наличие панических атак, выраженность признаков вегетативных изменений связаны с присутствием в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 C > T гена APOC3, аллеля Т полиморфизма L55M A > T гена PON1. Аллель А полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 ассоциирован с повышенным уровнем тревожности. Напротив, у пациентов с артериальной гипертонией полиморфные варианты генов кардиоваскулярного риска AGT (rs699, rs4762), AGTR1 (rs5186), PON1 (rs854560, rs662), APOC3 (rs2854116, rs2854117) не ассоциированы с психовегетативными изменениями.

5. Полиморфизм -482 C > T гена APOC3 оказывает разнонаправленное «влияние» на когнитивные функции молодых здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертонией. Присутствие в генотипе аллеля Т данного полиморфного варианта ассоциировано с худшими результатами когнитивных тестов у молодых лиц и с лучшими – у пациентов с артериальной гипертонией.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов, а также выводов подтверждается репрезентативной по основным характеристикам и достаточной по объему выборкой; применением методов статистического анализа (параметрических и непараметрических), соответствующих распределению данных и поставленным задачам. Полученные результаты были сопоставлены с опубликованными ранее исследованиями. Автор лично принимал участие во всех этапах работы.

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 7 – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 публикации, индексируемые в системе Scopus, 9 публикаций – в литературной базе РИНЦ.

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на очередном заседании Саратовского отделения Российского кардиологического общества (июнь 2017, г. Саратов), межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология: традиции и инновации», посвященной памяти проф. П.Я. Довгалецкого (2019, г. Саратов), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (ESC Preventive Cardiology 2020, Malaga, Spain).

Практические рекомендации внедрены в работу отделения кардиологии и терапии Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова, медико-санитарной части ООО «Газпром трансгаз Саратов». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану, комплексной теме кафедры факультетской терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Клиническое, патогенетическое и прогностическое значение экстракардиальных факторов в течении сердечно-сосудистых заболеваний» (регистрационный номер АААА-А18-118101590033-8).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведено 160 источников, в том числе 50 на русском языке и – 110 на иностранном. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 17 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн работы, клиническая характеристика больных, методы исследования.

Всего было обследовано 200 человек, среди которых были выделены две группы: группа молодых относительно здоровых лиц и группа пациентов с эссенциальной гипертонией. После процедуры подписания информированного согласия участниками исследования проводилась оценка соответствия их критериям включения и исключения. После чего в первую группу было включено 90 молодых здоровых лиц, во вторую – 62 пациента с АГ (всего 152 человека).

Дизайн – кросс-секционное исследование (исследование взаимосвязей).

Все молодые лица соответствовали следующим критериям включения:

- возраст от 20 до 25 лет включительно;
- лица европеоидной расы, проживающие на территории города Саратова;
- лица, получающие высшее образование.

Критериями исключения для данной группы были:

1. Органическая патология сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца различной этиологии).
2. Органическая патология центральной нервной системы (опухоль головного мозга, перенесенные менингиты, арахноидиты, энцефалиты и инфекции головного мозга, полиомиелит, вторичное поражение головного мозга при коллагенозах).

3. Наличие в анамнезе или в настоящее время признаков заболеваний и состояний, отклонений от лабораторных параметров, которые могли бы повлиять на результат исследования.
4. Выявление в течение 30 дней до включения в исследование инфекционных заболеваний; злоупотребление алкоголем, прием наркотических средств.
5. Признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE).
6. Курение табака.

Основные клинические характеристики молодых лиц представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные клинические характеристики молодых лиц

Характеристика	Обследуемые (n = 90)
Средний возраст, лет	21,3
Мужской пол, n (%)	32, (35,6)
Женский пол, n (%)	58, (64,4)
Индекс массы тела (средний), кг/м ²	22,21
Отягощенная наследственность*, n (%)	48, (53,33)

*Примечания: * – наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения у родителей.*

Вторую группу составили пациенты не старше 65 лет с эссенциальной гипертонией. Артериальную гипертонию определяли в соответствии с критериями европейского общества кардиологов [Williams B., Mancia G. et al., 2018]. Набор данной группы был необходим для проведения частотного анализа генотипа, а также оценки «влияния» генов, участвующих в регуляции АД и липидного обмена на когнитивные, психовегетативные функции, а также на АД и ЧСС у лиц, уже имеющих АГ.

Критериями включения для данной группы являлись:

- эссенциальная гипертония;
- прием антигипертензивных препаратов в стабильной дозе в течение 4 недель до включения в исследование, адекватная терапия АГ согласно национальным рекомендациям по лечению АГ от 2019 г.;
- возраст не старше 65 лет;
- европеоидная раса;
- наличие высшего образования.

Критерии исключения для данной группы были такие же, как и для группы молодых, относительно здоровых лиц. Кроме того, в исследование не включались пациенты, имеющие неконтролируемую АГ. Основные клинические характеристики пациентов с АГ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Основные клинические характеристики пациентов с АГ

Характеристика		Обследуемые (n = 62)
Средний возраст, лет		51,6
Мужской пол, n (%)		24 (38,7)
Женский пол, n (%)		38 (61,3)
Индекс массы тела (средний), кг/м ²		31,46
Отягощенная наследственность*, n (%)		58 (93,55)
Терапия АГ, (моно- или комбинированная терапия)	ингибиторы АПФ / сартаны, n (%)	58 (93,55)
	селективные бета-адреноблокаторы, n (%)	18 (29,03)
	дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)**	12 (19,35)

*Примечания: * – наличие артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения у родителей; ** – в качестве дигидропиридиновых антагонистов кальция пациенты принимали только амлодипин.*

Методы исследования

У всех обследованных после подписания информированного согласия помимо общеклинического обследования выполнялись активная ортостатическая проба (с целью оценки состояния СТ), забор венозной крови (с целью идентификации полиморфных вариантов генов). Вся информация заносилась в формализованную историю болезни.

Оценку когнитивных функций проводили посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5-й и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась краткая шкала оценки психического статуса [Левин О.С., 2019].

Психовегетативный статус оценивался с использованием тестов для выявления панических атак (W.J. Katon), для оценки уровня тревоги – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (нами анализировалось только наличие тревоги), а также при помощи опросника для выявления вегетативных изменений [Вейн А.М., 1998].

Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты. Характеристика полиморфных вариантов изученных генов представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов

Ген	Белок	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
АРОС3	Аполипопротеин С3	-455 С > Т	rs2854116	СС, СТ, ТТ
АРОС3	Аполипопротеин С3	-482 С > Т	rs2854117	СС, СТ, ТТ
PON1	Параоксоназа 1	L55M А > Т	rs854560	АА, АТ, ТТ
PON1	Параоксоназа 1	Q192R А > G	rs662	АА, АG, GG
AGT	Ангиотензиноген	T207M С > Т	rs4762	СС; СТ; ТТ
AGT	Ангиотензиноген	M268T Т > C	rs699	ТТ; ТC; СС
AGTR1	Рецептор 1-го типа к ангиотензину II	A1666C А > C	rs5186	АА; АС; СС

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10. Для обработки результатов использовались непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Gamma), однофакторный (для сопоставления по количественным характеристикам) и многофакторный (для анализа сочетанного «влияния» нескольких факторов на количественный признак) дисперсионный анализ ANOVA. Для каждого исследуемого полиморфизма использовали метод множественных сравнений с применением критерия Краскела – Уоллиса [Каримов Р.Н., 2009]. Статистическая обработка результатов проводилась отдельно внутри каждой группы. Сравнение по количественным и качественным характеристикам между группами не проводилось.

Результаты исследования

Взаимосвязь показателей регуляции сосудистого тонуса и полиморфизма генов, ассоциированного с кардиоваскулярным риском, у молодых лиц.

Как при однофакторном, так и при двухфакторном анализе было установлено, что у молодых лиц с наличием в генотипе варианта 1666C гена AGTR1 отмечалась достоверно более низкая ЧСС в положении лежа. У этой же когорты обследованных пульсовое давление (ПД) на 1-й минуте после подъема

оставалось на более высоких значениях ($p < 0,05$). Данные изменения были связаны с меньшим приростом диастолического АД (ДАД) и, вероятнее всего, также могут быть объяснены описанной гипотезой.

Присутствие в генотипе полиморфизма M268T T > C гена AGT было ассоциировано с меньшими показателями систолического АД (САД) и ДАД на 1-й минуте ортостаза (рис. 1), а также меньшим нарастанием ДАД к 1-й минуте ортостаза ($p < 0,05$). Более низкое САД на 1-й минуте ортостаза у лиц, в генотипе которых присутствует полиморфизм M268T T > C гена AGT, вероятнее всего, связано с меньшей чувствительностью рецепторов к повышенному количеству ангиотензиногена, обусловленному данной мутацией, и меньшей стимуляцией симпатoadреналовой системы.

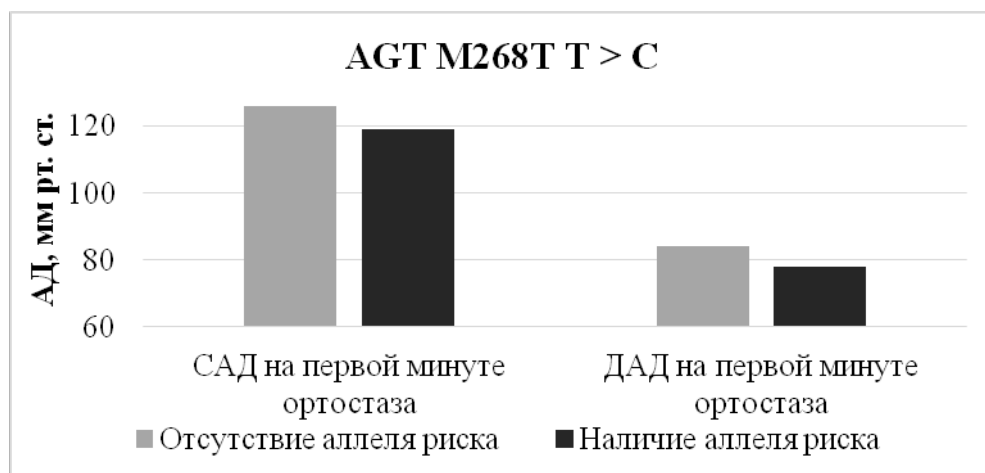


Рис. 1. Показатели САД и ДАД на первой минуте ортостаза у молодых лиц в зависимости от наличия / отсутствия в генотипе аллеля риска полиморфизма M268T T > C гена AGT

Были установлены взаимосвязи показателей ОП молодых лиц и полиморфных вариантов генов APOC3 и PON1. Выявлено, что лица, в генотипе которых присутствует аллель T полиморфизма L55M A > T гена PON1, ассоциированного с более низким содержанием фермента параоксоназы 1 в сыворотке крови, имели более низкое САД и ПД в положении лежа ($p < 0,05$). Имеются сведения о том, что наличие в генотипе данного полиморфизма ассоциировано с большей активностью, что, вероятно, способствует максимально быстрой детоксикации продуктов клеточного обмена и опосредованно вносит свой вклад в уменьшение САД.

Что касается гена АРОС3, наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С > Т было связано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на 1-й минуте после подъема, при этом у данных лиц наблюдался более значительный прирост ЧСС к 1, 3, 4 и 5-й минутам после подъема ($p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей когнитивных и психовегетативных характеристик и полиморфизма генов, ассоциированных с кардиоваскулярным риском, у молодых лиц.

У лиц с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -482 С > Т гена АРОС3 и L55M А > Т гена PON1 отмечались достоверно более низкие показатели концентрации внимания по результатам субтеста Векслер 7, чем у лиц с отсутствием аллеля риска (рис. 2).

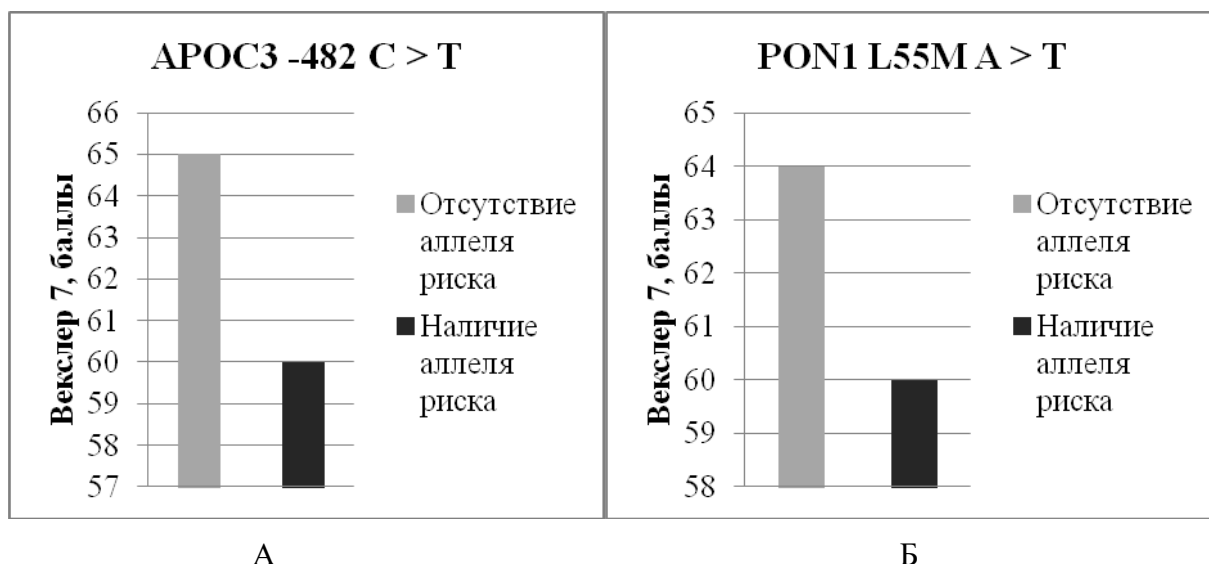


Рис. 2. Результаты субтеста Векслер 7 молодых лиц в зависимости от:
А – наличия / отсутствия полиморфизма -482 С > Т гена АРОС3; Б – наличия / отсутствия полиморфизма L55M А > Т гена PON1

Что касается полиморфизма Q192R А > G гена PON1, наличие аллеля риска G в генотипе было ассоциировано с лучшими показателями концентрации внимания на 2, 4, 6-й минутах проведения корректурной пробы Бурдона ($p < 0,05$) (табл. 4). По данным литературы, аллель G ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ за счет низкой стабильности параоксоназы 1 и более быстрого ее расщепления. При этом данный фермент обладает значительно большей активностью и, соответственно, большей антиоксидантной способностью.

Таблица 4

Результаты пробы Бурдона молодых лиц в зависимости от наличия / отсутствия полиморфизма Q192R A > G гена PON1, M ± SD

Параметр	Полиморфизм Q192R A > G гена PON1		Значимость отличий, р*
	лица с генотипом AA (n = 44)	лица с генотипом AG, GG (n = 46)	
Концентрация внимания на 1-й минуте	0,90 ± 0,1	0,92 ± 0,09	0,54
Концентрация внимания на 2-й минуте	0,91 ± 0,1	0,95 ± 0,05	0,04
Концентрация внимания на 3-й минуте	0,92 ± 0,09	0,94 ± 0,08	0,16
Концентрация внимания на 4-й минуте	0,89 ± 0,1	0,95 ± 0,08	0,02
Концентрация внимания на 5-й минуте	0,89 ± 0,1	0,91 ± 0,1	0,43
Концентрация внимания на 6-й минуте	0,87 ± 0,16	0,93 ± 0,09	0,03
Концентрация внимания на 7-й минуте	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,31
Скорость выполнения пробы, количество знаков в минуту	135 ± 30	135 ± 29	0,99
Переключаемость внимания, условные единицы	33 ± 18	27 ± 17	0,12
Точность выполнения пробы, условные единицы	3 ± 3	4 ± 3	0,22

*Примечание: * – статистическая значимость корреляции (p < 0,05).*

Наличие аллеля риска С полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 было ассоциировано с достоверно лучшими результатами субтеста Векслера 7.

Также была выявлена взаимосвязь наличия признаков вегетативных изменений, панических атак, уровня тревожности с полиморфными вариантами -482 C > T APOC3, L55M A > T PON1. Аллель А полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 был ассоциирован с повышенным уровнем тревожности (табл. 5).

Таблица 5

Взаимосвязь панических атак, уровня тревожности, наличия признаков вегетативных изменений и полиморфных вариантов генов APOC3, PON1, AGT, AGTR1 у молодых лиц. Непараметрический корреляционный анализ, коэффициент корреляции Гамма

Параметр	APOC3 -482 C > T rs2854117	PON1 L55M A > T rs854560	PON1 Q192R A > G rs662	AGT T207M C > T rs4762	AGT M268T T > C rs699	AGTR1 A1666C A > C rs5186
Панические атаки	0,372*	0,417*	-0,133	-0,009	0,054	0,095

Уровень тревожности	0,561*	0,488*	-0,318	0,128	-0,016	-0,428*
Признаки вегетативных изменений	0,467*	0,641*	0,232	-0,012	-0,132	-0,309

Примечание: * – статистическая значимость корреляции ($p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей регуляции сосудистого тонуса и полиморфизма генов, ассоциированного с сердечно-сосудистым риском, у пациентов с АГ.

Установлено, что лица с наличием аллеля риска С полиморфизма А1666С А > С гена AGTR1 имели достоверно более выраженное снижение ДАД на 1, 2, 3, 4 и 5-й минутах после перехода в вертикальное положение по отношению к ДАД в положении лежа (рис. 3).

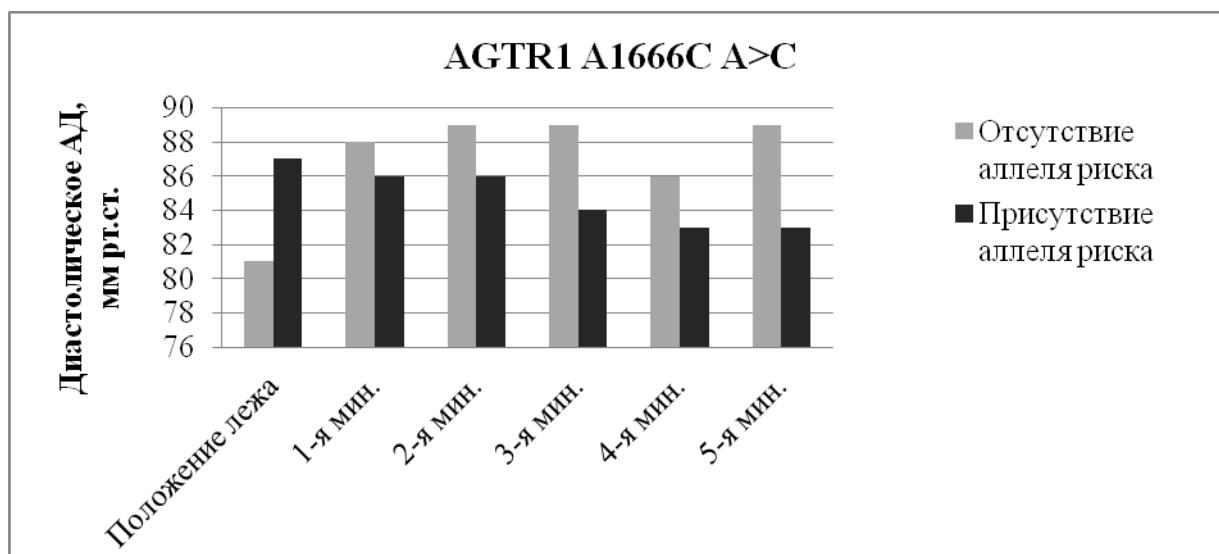


Рис. 3. Динамика ДАД пациентов с эссенциальной гипертензией во время проведения ОП в зависимости от отсутствия / наличия аллеля риска полиморфизма А1666С А > С гена AGTR1

Наличие аллеля риска полиморфизма А1666С А > С гена AGTR1 было ассоциировано и с более низкими показателями ЧСС в положении лежа, а также ЧСС на 1-й и 3-й минутах ортостаза ($p < 0,05$) (рис. 4).

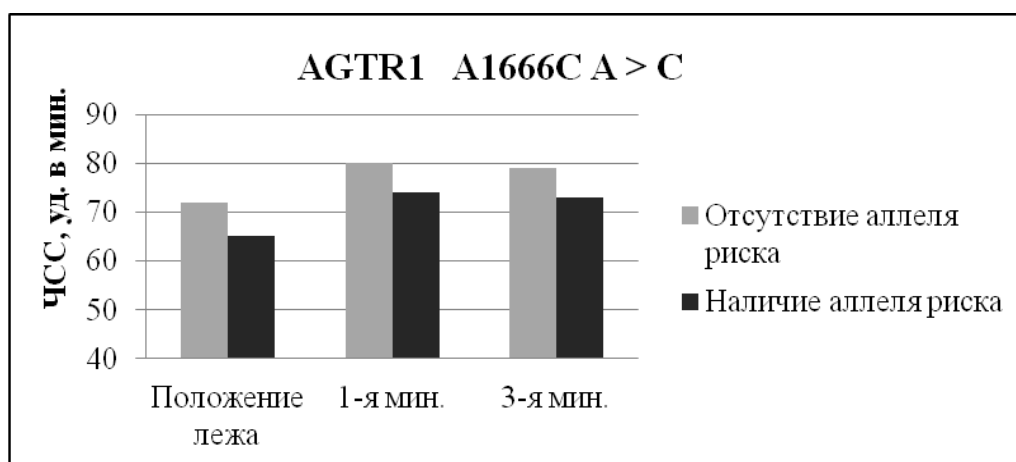


Рис. 4. Показатели ЧСС у пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия / наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1

Выявленные изменения ЧСС у пациентов с АГ согласуются с показателями ЧСС молодых лиц, в генотипе которых присутствует данный полиморфизм, а именно: при проведении ОП наблюдались более низкие показатели ЧСС в положении лежа.

Лица с наличием в генотипе аллеля риска С полиморфизма M268T T > C гена AGT в генотипе при проведении ОП имели более низкое САД на 1-й и 2-й минутах после подъема, меньший прирост САД к концу 1, 2 и 4-ой минут, а также более низкие значения ДАД на 1-й минуте, ПД на 2-й минуте ортостаза ($p < 0,05$). Выявленные особенности САД и ДАД на 1-й минуте ортостаза у пациентов с наличием в генотипе полиморфизма M268T T > C гена AGT были аналогичны результатам молодых лиц.

Был проведен корреляционный анализ между возрастом развития АГ и полиморфными вариантами AGT, AGTR1, APOC3, PON1, в результате которого установлено, что у лиц с наличием в генотипе аллеля С полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 развитие АГ наблюдалось в более раннем возрасте (табл. 6).

Таблица 6

Зависимость возраста развития артериальной гипертонии от полиморфизма генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1

Характеристика	АРОС3 -455 C > T	АРОС3 -482 C > T	PON1 L55M A > T	PON1 Q192R A > G	AGT T207M C > T	AGT M268T T > C	AGTR1 A1666C A > C
Возраст развития АГ	-0,0327	-0,28703	-0,02803	-0,18309	0,12437	0,16666	0,38950*

Примечание: * – статистическая значимость корреляции ($p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей когнитивных и психовегетативных характеристик и полиморфизма генов, ассоциированных с кардиоваскулярным риском, у пациентов с АГ.

Лица с наличием аллеля риска полиморфизма -482 С > Т гена АРОС3, связанного с повышенным риском развития атеросклероза, имели лучшие показатели субтеста Векслера 7. Полиморфизм Q192R А > G гена PON1 был ассоциирован с лучшими показателями внимания при проведении пробы Бурдона (табл. 7), что согласуется с показателями концентрации внимания молодых лиц.

Таблица 7

Результаты когнитивных тестов у пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от полиморфизма Q192R А > G гена PON1, М ± SD

Параметр	Полиморфизм Q192R А>G гена PON1		Значимость отличий, р
	лица с генотипом AA (45%)	лица с генотипом AG, GG (55%)	
Векслер 7, баллы	48,14 ± 15,6	44,94 ± 12,65	0,53
Векслер 5, баллы	7,79 ± 1,89	8,76 ± 2,44	0,22
Концентрация внимания на 1-й мин. (проба Бурдона)	0,74 ± 0,25	0,8 ± 0,2	0,5
Концентрация внимания на 2-й мин. (проба Бурдона)	0,83 ± 0,23	0,9 ± 0,12	0,38
Концентрация внимания на 3-й мин. (проба Бурдона)	0,88 ± 0,12	0,93 ± 0,08	0,13
Концентрация внимания на 4-й мин. (проба Бурдона)	0,85 ± 0,16	0,94 ± 0,05	0,01
Концентрация внимания на 5-й мин. (проба Бурдона)	0,89 ± 0,11	0,96 ± 0,06	0,04
Концентрация внимания на 6-й мин. (проба Бурдона)	0,89 ± 0,13	0,9 ± 0,08	0,73
Концентрация внимания на 7-й мин. (проба Бурдона)	0,83 ± 0,18	0,93 ± 0,1	0,07
Концентрация внимания средняя (проба Бурдона)	0,84 ± 0,14	0,91 ± 0,07	0,04
Скорость выполнения пробы Бурдона, количество знаков в минуту	143,12 ± 30,85	132,85 ± 25,21	0,31
Переключаемость внимания (проба Бурдона), условные единицы	46,3 ± 28,76	30,18 ± 16,97	0,04
Точность выполнения пробы Бурдона, условные единицы	3,07 ± 2,88	4,19 ± 4,08	0,39

Лица с наличием аллеля 268Т гена AGT имели лучшие показатели концентрации внимания на 2-й минуте проведения пробы Бурдона, а также лучшую скорость выполнения пробы.

Полиморфные варианты T207M C > T гена AGT, а также A1666C A > C гена AGTR1 взаимосвязи с результатами когнитивных тестов не показали.

У пациентов с АГ психовегетативные изменения, панические атаки и повышенный уровень тревожности по сравнению с группой молодых лиц встречались с меньшей частотой, а именно у 54,84, 25,81 и 29,03% обследуемых соответственно. Достоверной взаимосвязи психовегетативных изменений и полиморфных вариантов изучаемых генов выявлено не было.

ВЫВОДЫ:

1. Результаты ортостатической пробы молодых здоровых лиц различаются в зависимости от наличия аллелей риска полиморфизма генов AGT, AGTR1, PON1 и APOC3. Аллели риска полиморфизма M268T T > C гена AGT и A1666C A > C гена AGTR1 ассоциированы с меньшими изменениями показателей гемодинамики на 1-й минуте ортостаза (частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое, пульсовое давление), а также более низкой базальной частотой сердечных сокращений. При наличии в генотипе аллеля риска L55M A > T гена PON1 установлены более низкие систолическое и пульсовое давление в положении лежа и систолическое артериальное давление на 5-й минуте ортостаза. Аллель риска -482 C > T гена APOC3 сочетается с более низкими показателями диастолического артериального давления в положении лежа и систолического на 1-й минуте ортостаза, при этом у данных лиц наблюдается более значительный прирост частоты сердечных сокращений после подъема.

2. В группе молодых лиц повышенные показатели вегетативных изменений, панических атак и тревожности ассоциированы с наличием в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 C > T гена APOC3, L55M A > T гена PON1. Аллель A полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1 сочетается с повышенным уровнем

тревожности. Худшие результаты когнитивных тестов констатированы при идентификации в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С > Т гена АРОС3, аллеля А полиморфизма А1666С А > С гена АGTR1, аллеля Т полиморфизма L55M А > Т гена PON1 и аллеля А полиморфизма Q192R А > G гена PON1.

3. У пациентов с артериальной гипертонией показатели ортостатической пробы ассоциированы с полиморфизмом M268T Т > С гена АGТ и А1666С А > С гена АGTR1. Аллели риска полиморфизма генов M268T Т > С гена АGТ, А1666С А > С гена АGTR1 сочетались с более низкими значениями систолического, диастолического и пульсового давления в положении ортостаза, а также с меньшими изменениями этих показателей при проведении пробы.

4. У пациентов с артериальной гипертонией психовегетативные изменения, панические атаки и повышенный уровень тревожности по сравнению с группой молодых лиц встречались с достоверно меньшей частотой. Отсутствует достоверная связь психовегетативных характеристик с полиморфными вариантами генов АРОС3, PON1, АGТ, АGTR1 (rs2854116, rs854560, rs699, rs5186). Лучшие показатели когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертонией отмечались при наличии в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 С > Т гена АРОС3, Q192R А > G гена PON1 и M268T Т > С гена АGТ.

5. Как у молодых лиц, так и у пациентов с артериальной гипертонией, худшие результаты когнитивных тестов ассоциированы с наличием в генотипе аллеля риска А полиморфизма Q192R А > G гена PON1; присутствие в генотипе аллелей риска полиморфизма А1666С А > С гена АGTR1 и M268T Т > С гена АGТ связано с меньшими изменениями показателей регуляции сосудистого тонуса при проведении ортостатической пробы. Аллель риска С полиморфизма А1666С А > С гена АGTR1 может ассоциироваться с более ранним началом артериальной гипертонии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Необходимо учитывать, что пациенты с АГ и молодые лица при наличии одного и того же полиморфного варианта M268T Т > С гена АGТ и А1666С

A > C гена AGTR1 имеют одинаковые особенности реакции сосудистого тонуса на ортостаз.

При проведении оценки результатов генетического анализа, следует принимать во внимание, что полиморфизм A1666C A>C гена AGTR1 может быть фактором риска раннего развития артериальной гипертонии.

Необходимо учитывать, что сочетание наличия панических атак, признаков вегетативных изменений, повышенного уровня тревожности у молодых лиц ассоциировано с наличием в генотипе аллелей кардиоваскулярного риска полиморфизма -482 C > T гена APOC3, L55M A > T гена PON1.

Следует принимать во внимание, что полиморфные варианты генов, участвующих в липидном обмене и антиоксидантной защите (а именно -482 C > T гена APOC3 и L55M A > T гена PON1) достоверно связаны с более низкими показателями когнитивных тестов у молодых.

В обследование пациентов с артериальной гипертонией рекомендуется включать проведение генетического анализа с определением полиморфизма Q192R A > G гена PON1 и -482 C > T гена APOC3 для прогнозирования развития когнитивной дисфункции.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки изучаемой темы связаны с актуальностью вопроса профилактики и своевременной диагностики ССЗ. В ходе данного исследования продемонстрирована целесообразность определения полиморфных вариантов A1666C A > C гена AGTR1 и M268T T > C гена AGT у молодых лиц с целью оценки риска развития АГ и в том числе ее раннего начала, кроме того, определены некоторые предикторы развития когнитивной дисфункции как у молодых лиц, так и у страдающих АГ. Полученные данные обуславливают целесообразность проведения более крупных исследований в этом направлении. Дальнейшие исследования также позволят получить больше данных об этиологии и патогенезе АГ и обусловленных ею поражениях органов-мишеней, оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с когнитивными функциями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.С. Акимова, А.Ю. Хромых (А.Ю. Елькина), Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // Сердечная недостаточность. – 2013: материалы конгресса. – М., 2013. – С. 14 – 15.
2. **Возможности использования горького шоколада в клинической практике / Н.С. Акимова, А.Ю. Хромых (А.Ю. Елькина), Т.В. Мартынович // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/119-15135> (дата обращения: 01.09.2021).**
3. **Исследование эффективности применения горького шоколада в коррекции умеренных когнитивных расстройств, тревоги и депрессии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.С. Акимова, Н.Д. Михель, А.Ю. Хромых (А.Ю. Елькина), Ю.Г. Шварц // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 185–188.**
4. The effect of dark chocolate in the treatment of patients with mild cognitive impairments which caused by chronic heart failure / N. Akimova, N. Mikhel, A. Hromykh (A.Elkina), Y. Shvarts // European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement. – 2014. – Vol. 16 (S2). – P. 264.
5. Полиморфизм генов обмена липидов и когнитивный фенотип у молодых здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Спец. вып. – 2015. – С. 42.
6. **Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и регуляции артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц / Ю.Г. Шварц, А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 53– 57.**
7. Клинико-генетические факторы и полиморфизм гена AGT у лиц молодого возраста при маскированной и стабильной форме артериальной гипертензии / Н.П. Лямина, А.В. Наливаева, Ю.Г. Шварц, А.Ю. Хромых (А.Ю. Елькина) // Journal of Hypertension. – Vol. 34 (e-Supplement 1, September 2016). – P. 150.
8. **Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии / Н.П. Лямина, А.В. Наливаева, Н.В. Сенчихин, Т.П. Липчанская, Ю.Г. Шварц, А.Ю. Елькина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24878> (дата обращения: 01.09.2021).**
9. Полиморфизм генов APOC3, PON1, AGT, AGTR1 и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – 6 (3). – С. 364.
10. **Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 45–50.**
11. Взаимосвязь показателей сосудистого тонуса и полиморфизма A1666C A > C гена рецептора ангиотензина 1 и T207M C > T гена ангиотензиногена у молодых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // ESC Preventive Cardiology 2020. – Malaga, Spain.

12. Взаимосвязь показателей сосудистого тонуса и полиморфизма -482 С > Т гена аполипопротеина С3, полиморфизма L55M А > Т гена параоксоназы-1 у молодых, относительно здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // ESC Preventive Cardiology 2020. – Malaga, Spain.
13. Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Сб. IX Междунар. форум кардиологов и терапевтов, 25–27 марта 2020 г. – М. 2020. – С. 104.
14. Гены, ассоциированные с регуляцией артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Сб. IX Междунар. форум кардиологов и терапевтов, 25–27 марта 2020 г. – М. 2020. – С. 105.
15. **Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 724-728.**
16. **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. – № 26 (1S). – С. 4143.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ОП – ортостатическая проба
ПД – пульсовое давление
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТ – сосудистый тонус
ЧСС – частота сердечных сокращений
AGT – ген ангиотензиногена
AGTR1 – ген рецепторов 1 типа к ангиотензину II
APOC3 – ген аполипопротеина С3
PON1 – ген параоксоназы 1

Научное издание

Елькина Анастасия Юрьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО
С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать г. Усл.-печ. л. 1. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.

Тираж 100. Заказ №

Отпечатано в типографии: «Техно-декор» по адресу:
410012, г. Саратов, ул. Московская, 160, тел. (8452) 77-08-48