

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Елькина Анастасия Юрьевна

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный
руководитель: доктор
медицинских наук,
профессор кафедры
факультетской
терапии лечебного
факультета
Н.С. Акимова

Саратов – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема профилактики сердечно-сосудистой патологии	13
1.2 Понятие о полиморфизме генов и генах-кандидатах сердечно- сосудистых заболеваний.....	15
1.3 Развитие сердечно-сосудистых заболеваний и полиморфизм генов, участвующих в регуляции артериального давления и в обмене липидов.....	17
1.4 Значение полиморфизма генов, участвующих в регуляции артериального давления и обмене липидов в развитии нарушений регуляции сосудистого тонуса	28
1.5 Развитие когнитивных и психовегетативных нарушений и полиморфизм генов, участвующий в обмене липидов и регуляции артериального давления.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Контингент обследованных больных.....	35
2.2 Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ	46
3.1 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666C A>C гена AGTR1 у молодых лиц.....	47
3.2 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм -482 C>T, - 455 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1 у молодых лиц....	52

Резюме.....	56
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ.....	58
4.1 Взаимосвязь показателей когнитивных функций и полиморфизма -455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3; L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1; T207M С>Т, M268Т Т>С гена АGТ; A1666СА>С гена АGTR1 у молодых лиц.....	59
4.2 Взаимосвязь показателей психовегетативных характеристик и полиморфизма -455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3; L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1; T207M С>Т, M268Т Т>С гена АGТ; A1666СА>С гена АGTR1 у молодых лиц.....	65
Резюме.....	70
ГЛАВА 5. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	71
5.1 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм M268Т Т>С; T207M С>Т гена АGТ, A1666C А>С гена АGTR1 у пациентов с эссенциальной гипертонией	72
5.2 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм -455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3, L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1 у пациентов с эссенциальной гипертонией	81
Резюме.....	86
ГЛАВА 6. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	88
6.1 Взаимосвязь показателей когнитивных функций и полиморфизма -	

455 C>T, -482 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1; T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666CA>C гена AGTR1.....	89
6.2 Взаимосвязь показателей психовегетативных характеристик и полиморфизма -455 C>T, -482 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1; T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666CA>C гена AGTR1	94
Резюме.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
Выводы.....	107
Практические рекомендации.....	108
Дальнейшие перспективы разработки темы.....	109
Список сокращений.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время имеется тенденция к увеличению заболеваемости сердечно-сосудистой патологией среди молодых лиц, поэтому проблема ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по-прежнему остается весьма актуальной. Артериальная гипертензия (АГ) - один из модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, воздействие на который позволяет уменьшить смертность от ССЗ [1,2,4].

Несмотря на проводимые в настоящее время профилактические мероприятия, распространенность гипертензии в Российской Федерации и в мире остается высокой. В мире данным заболеванием страдает 1/3 населения [3,4]. В России распространенность АГ, согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ РФ, составила 44% [4,8]. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АГ среди лиц молодого возраста. Так, распространенность АГ у лиц в возрасте 20-29 лет составляет 14,2% [6]. Артериальная гипертензия 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 АГ может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к ее развитию [7, 9, 10, 11, 36, 39].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ген ангиотензиногена, ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента и др.); гены метаболизма липидов (ген апополипротеина AI, ген апополипротеина B, ген апополипротеина C, ген

аполипопротеина E, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [7, 13, 39, 44].

Следует отметить, что значительная часть исследований, направленных на оценку генетического риска развития АГ, изучала роль генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии данной патологии, в то время как взаимосвязь развития АГ с полиморфными вариантами генов, регулирующих липидный обмен и антиоксидантную защиту, освещена недостаточно. Также, 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 [36, 60, 141].

В частности, одним из факторов, способствующих развитию АГ, является нарушение регуляции сосудистого тонуса (СТ), часто встречающееся не только у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и у молодых, относительно здоровых лиц. При анализе литературных источников удалось найти лишь несколько статей, посвященных данной тематике, однако авторами данных работ были, в основном, изучены ассоциации артериального давления (АД) и полиморфизма генов РААС [36, 60, 141].

Остается малоизученным, но, как нам кажется, не менее интересным, 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 является, как уже было указано выше, перспективным в плане профилактики развития АГ.

Психологические и вегетативные расстройства центральной нервной системы могут являться одними из предикторов развития сердечно-сосудистой патологии, оказывая как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на прогноз ССЗ и, в целом, на качество и продолжительность жизни.

[56,151]. В то же время уже имеющаяся сердечно-сосудистая патология способна, в свою очередь, ухудшать проявления психовегетативного дисбаланса центральной нервной системы (ЦНС), а также способствовать развитию когнитивной дисфункции [40]. 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 результатов исследования

Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале, обследовано 152 человека. Достоверность результатов, полученных диссертантом, не вызывает сомнений и подтверждается репрезентативностью групп обследованных, объемом исследований, а также корректностью статистической обработки. Автор самостоятельно выполнила все этапы работы.

Внедрение результатов

Полученные в ходе диссертационной работы результаты и 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.

Апробация работы

Результаты исследовательской работы докладывались и обсуждались на

конференциях: заседание Саратовского отделения Российского кардиологического общества (июнь 2017, г. Саратов), межрегиональная научно-практическая конференция «Кардиология: традиции и инновации», посвященной памяти проф. П.Я. Довгалецкого (2019, г. Саратов), Европейский конгресс по профилактической кардиологии (ESC Preventive Cardiology 2020, Malaga, Spain).

Степень личного вклада автора в результаты исследования

Автором самостоятельно выполнила все этапы диссертационного исследования: постановка цели, задач, набор групп участников исследования, проведение процедур исследования, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

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

Публикации результатов исследования

Результаты исследований отражены в 16 публикациях (из них 7 в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 публикации, индексируемые в системе Scopus, 9 публикаций – в литературной базе РИНЦ).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного текста. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы,

посвященной описанию материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 160 источников, в том числе – 50 на русском языке и – 110 на иностранном. Работа содержит 21 таблицу и 17 рисунков.

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема профилактики сердечно-сосудистой патологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей медико-социальной проблемой, так как являются ведущей причиной смертности в большинстве стран мира. Ежегодно от ССЗ умирает 17,3 млн. человек, что составляет 32% от всех смертей населения Земли 45% смертей от неинфекционных заболеваний [4].

В последнее время достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении ССЗ. Результатом этого стало снижение в развитых странах смертности и увеличение продолжительности жизни людей с сердечно-сосудистой патологией. В ходе нового глобального исследования, проведенном учеными из университета Макмастер, было установлено, что в странах с высоким уровнем дохода (Канада, Саудовская Аравия, Швеция и Объединенные Арабские Эмираты) смертность от ССЗ стала занимать второе место после злокачественных новообразований [158].

В России ССЗ продолжают оставаться основной причиной смертности населения до настоящего времени. Так в 2017 году причиной 50% всех смертей явились ССЗ, из них 80% были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультами [4]. К 2019 году смертность от ССЗ снизилась до 46%. В 2020г. Она составила 46,2% [2].

Артериальная гипертония (АГ) не только самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС), но и один из основных факторов риска (ФР) развития другой сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность), а также цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний [4, 9, 30, 45].

В мире данным заболеванием страдает 1/3 населения [110]. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, распространенность АГ в России составила 44% [48]. По данным статистики, заболеваемость АГ занимает лидирующую позицию среди болезней системы кровообращения. К тому же, имеется тенденция к росту заболеваемости данной патологией. Так, в 2015 году доля пациентов с повышенным уровнем артериального давления (АД) составила 41%, в 2016 г. – 42% и в 2017 г. – 42,9% [30, 48]. В настоящее время распространенность АГ составляет от 30 до 45% и нарастает с возрастом, достигая 60% среди населения старше 60 лет [1, 3, 48].

Кроме того, имеется тенденция к увеличению заболеваемости как ССЗ, так и АГ, в частности, среди лиц молодого возраста. По данным Ватутина Н.Т. и Склянной Е.В. распространенность АГ у лиц в возрасте 20-29 лет составляет 14,2% [10]. В 2014 году среди людей в возрасте 18 лет и старше, признанных инвалидами, 33% получили инвалидность именно в связи с болезнями ССС [2]. Общие коэффициенты смертности от ССЗ среди лиц моложе 45 лет в этом же году были в 1,6 раз выше, чем в 1991 году [4]. В связи с этим, проблема ранней диагностики и профилактики ССЗ, в том числе АГ, как основного ФР кардиоваскулярной патологии, по-прежнему остается весьма актуальной.

В настоящее время профилактические мероприятия направлены как на продвижение здорового образа жизни, так и на коррекцию имеющихся модифицируемых ФР [4, 50]. Однако в последнее время накапливается все больше данных о возможности влияния на немодифицируемые ФР, а именно о генной терапии ряда кардиоваскулярных заболеваний. В частности, имеются сведения об успешном применении ген-специфической терапии при синдроме удлиненного QT [31, 103, 104]. Не исключено, что через некоторое время появится возможность применения генной терапии при других ССЗ, в частности при АГ.

1.2 Понятие о полиморфизме генов и генах-кандидатах сердечно-сосудистых заболеваний

Генетическая архитектура АД на настоящий момент включает больше 30 генов, в том числе гены с редкими мутациями, приводящими к наследственным формам гипертонии или гипотонии и 1477 полиморфных варианта. Это обуславливает фенотипическую неоднородность АД и соответствует мозаичной теории Пейджа, согласно которой развитие эссенциальной АГ связано с целым комплексом взаимосвязанных нарушений в различных системах: гемодинамической, метаболической, нейрогуморальной. Данная теория рассматривает эссенциальную АГ не как единое заболевание, а как совокупность в той или иной степени отличных друг от друга болезней (подтипов эссенциальной АГ) с разным происхождением, развитием и последствиями. Мозаика причин гипертонии, если она и существует для эссенциальной гипертонии, нуждается в разъяснении, поскольку потенциально открывает новые возможности для стратификации, разработки новых лекарств и персонализированной медицины [39, 106].

Гены разных людей, при их значительном сходстве, тем не менее, не идентичны и представлены в популяции несколькими аллелями. Разнообразие частот аллелей гомозигот является генетическим полиморфизмом, а гены - полиморфными. Именно благодаря их наличию обеспечивается разнообразие признаков внутри вида. Наибольший вклад в генетический полиморфизм вносят точечные мутации – полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP - single-nucleotide polymorphism), который представляет собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК, приводящую к появлению того или иного фенотипического признака [5, 39, 47]. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний, в частности к АГ [7]. Однако, далеко не всегда, определенный полиморфизм связан с наличием определенного фенотипического признака. В настоящее время известно явление плейотропии,

которое означает, что один и тот же полиморфизм может иметь несколько фенотипических проявлений. Например, генетическая предрасположенность к курению ассоциирована с 361 полиморфным вариантом в 14 генах, участвующих в развитии сердечно-сосудистой патологии [39, 108]. Данные фенотипические различия могут быть обусловлены разными причинами, в том числе взаимодействием разных SNP [39, 132, 153].

В клинической практике генетический анализ чаще осуществляется при помощи молекулярного тестирования «генов-кандидатов» предрасположенности к заболеванию. Это гены, полиморфные варианты которых в сочетании с неблагоприятными внешними факторами, могут быть причиной различных заболеваний [5, 39].

Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска развития гипертонии. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском ее развития, может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания, кроме того наличие данной информации позволит уточнить прогноз лиц, уже страдающих данным заболеванием, а также, персонализировать подход к лечению пациента [5, 7, 27, 39, 79, 101, 109].

Подобный персонализированный подход к лечению, основанный на полученной исследователями информации о различных эффектах лекарственных препаратов, в зависимости от генома конкретного индивидуума, является важнейшей задачей фармакогеномики. Стоит отметить, что, несмотря на достигнутые успехи в этой отрасли медицины в последние годы, до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по персонализированному подходу, учитывающему фармакогеномику антигипертензивных средств; тогда как в отношении, например оральных антикоагулянтов, некоторых противоопухолевых препаратов, подобные рекомендации имеются [23, 39].

1.3 Развитие сердечно-сосудистых заболеваний и полиморфизм генов, участвующих в регуляции артериального давления и в обмене липидов

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 в контексте ранней диагностики и профилактики гипертонии может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к ее развитию [27, 36, 49, 79, 101].

Близнецовые исследования показали, что наследуемость АГ составляет около 40%. Чтобы оценить наследуемость артериального давления (АД), американские ученые E. Salfati, A.C. Morrison, E. Boerwinkle использовали данные геномного полиморфизма из исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Было установлено, что наследуемость составляет ~ 20% / ~ 50% и ~ 27% / ~ 39% для систолического АД / диастолического АД у лиц европейского и африканского происхождения, соответственно [39, 88].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ген ангиотензиногена (AGT), ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и др.); гены метаболизма липидов (ген аполипопротеина AI, ген аполипопротеина B, ген аполипопротеина C, ген аполипопротеина E, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [7, 39, 44].

Нарушение функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ведущую роль в патогенезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в том числе, от полиморфизма генов ACE, AGT, AGTR1 [7]. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о сравнительно небольшом количестве

исследований, посвященных вопросу, имеется ли связь полиморфизма этих генов с предрасположенностью к развитию АГ. Наиболее изученным в этой связи представляется полиморфизм rs4340 (Alu I/D) гена ACE [39].

Ген ACE локализован на хромосоме 17 (17q23.3) и отвечает за синтез ангиотензинпревращающего фермента, играющего важную роль в регуляции АД и электролитного баланса. Ангиотензинпревращающий фермент выделяется из легочных и почечных клеток эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилатора [39, 107]. Влияние гена ACE было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на уровень ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем – максимален [27]. Большое количество исследований выявило взаимосвязь варианта DD с развитием гипертонической болезни [12, 39, 44, 77, 151].

В проведенном в Китае исследовании было выявлено, что полиморфизм Alu I/D гена ACE был ассоциирован с рестенозом внутри стента у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства и интракоронарной имплантации стента с лекарственным покрытием [39, 78].

Кроме того, в одном из исследований, сообщалось о более высоких значениях систолического АД у детей и подростков с наличием генотипа ID гена ACE, причем, особенно, среди мальчиков [39, 143]. Также имеются сведения об ассоциации данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза, ИБС, инфаркта миокарда [12, 39, 72, 87]. Так, в проведенном в Польше исследовании, было выявлено, что у пациентов с ИБС достоверно чаще встречался аллель D гена ACE, который также был связан с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [39, 58]. Кроме того, имеются

данные о повышенном риске развития диабетической нефропатии у лиц, в генотипе которых присутствует ID/DD аллель [39, 74].

Существует генетическая гипотеза об участии данного полиморфизма гена и в патогенезе развития COVID-19, в частности в предопределении тяжести течения заболевания. Было установлено, что наличие в генотипе полиморфизма D/D гена ACE ассоциировано с более тяжелым течением и повышенной летальностью среди европеоидной расы. Вероятнее всего, это связано с чрезмерной активацией РААС после заражения SARS-CoV-2, в основном за счет взаимодействия вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 и проникновением, таким образом, в клетки мишени [39, 105].

Ген ангиотензиногена (AGT) расположен в 1-й хромосоме (1q42). Данный ген кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, образующийся клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I – предшественник ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. На сегодняшний день известно более 15 полиморфных вариантов гена, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [39, 70].

С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы следующие полиморфные варианты гена AGT: T207M C>T (rs4762) – замена нуклеотида цитозин на тимин, приводящая к замене аминокислоты треонин на метионин в 207 положении белка, и M268T T>C (rs699) – замена нуклеотида тимина на цитозин, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин в 268 положении белка. Частота встречаемости в популяции данных полиморфных вариантов гена AGT составляет 34-43%. Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T данного гена, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена и развитием гипертонии [39, 69]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи аллелей 207M и 268T с другими ССЗ, в частности полиморфизм M268T (rs699) гена AGT статистически достоверно связан со значительным увеличением риска ИБС [39, 80, 102, 159].

Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T было ассоциировано также с развитием фибрилляции предсердий в исследовании, проводимом в г. Синьцзяне

(Китай) [39, 140]. Более того, полиморфизм M268T T>C гена AGT был связан с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с акромегалией [39, 71].

Также полиморфизм 268T гена AGT определяет эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности [39, 76]. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дисгенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертензии у больных гепатитом С, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [39, 75, 81, 142].

Данные полиморфные варианты гена AGT были ассоциированы и сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (поскольку экспрессия гена AGT повышается в ответ на действие этинил-эстрадиола) [6, 39, 41, 55, 73, 139].

Ген AGTR1 локализован на 3 хромосоме (3q24) и кодирует рецепторы первого типа к ангиотензину II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующих все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Как и другие компоненты РААС, этот ген участвует в регуляции АД. Известно более 50 его полиморфных вариантов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C A>C (rs5186). При этом происходит замена нуклеотида аденин на цитозин в положении 1166 ДНК [39, 108].

Наличие в генотипе аллеля риска С полиморфизма A1666C, A>C приводит к повышенной чувствительности рецепторов 1 типа к нормальному уровню ангиотензина II, и следовательно, более высоким цифрам АД. Распространенность данного полиморфизма среди европеоидной расы достаточно широка и составляет 27%. Исследования показали, что лица страдающие артериальной гипертензией достоверно чаще имели генотип A/C или C/C гена AGTR1 по сравнению со здоровыми людьми [39, 83, 96, 107].

Присутствие данного полиморфизма ассоциировано с изменением регуляции экспрессии гена AGTR1 посредством взаимодействия с микроРНК miR155, которая представляет собой некодирующую молекулу РНК, способную комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени.

МикроРНК miR155 негативно регулирует экспрессию гена AGTR1, что приводит к увеличению синтеза белка и ассоциировано с развитием АГ [99]. Помимо этого, существуют еще 3 аспекта регуляции рецептора I типа ангиотензина II. Во-первых, активация рецептора I типа ангиотензином II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция ангиотензином II вызывает уменьшение продукции ангиотензина II через протеинкиназы. В-третьих, модуляция экспрессии гена AGTR1 [38, 39].

Также, было показано, что ген AGTR1 играет важную роль в генезе атеросклероза. В проведенном среди пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей исследовании было выявлено, что носители генотипа CC гена AGTR1 имеют значительно более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,034$) и триглицеридов ($p=0,007$) [39, 55]. Исследование, проведенное в Китае, показало, что генотип AC гена AGTR1 может являться дополнительным независимым фактором риска рестеноза после имплантации стента у пациентов с ИБС с лекарственным покрытием у пациентов старше 60 лет [39, 78].

Одним из важнейших факторов, способствующих реализации той или иной генетической информации является эпигенетическое влияние. Одним из эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов является метилирование ДНК, которое представляет собой метилирование цитозина до 5-метилцитозина, в первую очередь по сайтам CpG-динуклеотидов [39, 150]. Недавнее исследование показало, что уровень метилирования AGTR1 был значимо связан с риском ИБС у мужчин, предполагая его гендерзависимые эффекты в патогенезе ИБС. Было показано, что гиперметилирование AGTR1 ассоциировано с риском развития ИБС у мужчин, но не у женщин [39, 57].

Также проводилось исследование по изучению взаимосвязи особенностей внутрисосудистого кровотока и полиморфизма A1166C гена AGTR1 у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени и хронической болезнью почек I-III стадии. Было выявлено снижение систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока, а также увеличение времени ускорения кровотока у

больных с более высокой стадией хронической болезни почек, что может свидетельствовать о повышенном риске раннего развития этой патологии у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени, имеющих в генотипе аллель риска 1166С гена AGTR1 [37, 39].

Таким образом, на основании представленных данных, очевидна важная и несомненная роль полиморфизма генов РААС в развитии АГ. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, центральной нервной системы, сосудистых осложнений при беременности и гормонзаместительной терапии, определяют эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертонии. Большинство работ посвящено изучению влияния какого-либо одного полиморфизма гена на уровень артериального давления. Учитывая, что вклад каждого из них в отдельности сравнительно небольшой, очевидно, что точное прогнозирование степени риска развития АГ будет возможно на основании изучения совокупного воздействия этих множественных вариантов. Это осуществляется путем полигенной оценки риска – polygenic risk score (PRS), которая представляет собой математическую совокупность рисков развития заболевания, связанную со всеми SNP, участвующими в регуляции АД [109]. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния нескольких полиморфных вариантов генов РААС и других систем, участвующих в регуляции АД на развитие гипертонии.

Дислипидемия играет важную роль в развитии ССЗ, их прогрессировании и развитии осложнений. Изучение генетических факторов развития дислипидемии позволит своевременно выявлять лиц с высоким генетическим сердечно-сосудистым риском и вовремя начинать профилактику ССЗ, в том числе АГ.

Одну из важных ролей в метаболизме липидов играет ген аполипопротеин Е (АpoЕ) локализованный на длинном плече 19 хромосоме (19q13.32) и кодирующий транспортный белок аполипопротеин Е. Данный белок, связываясь со специфическими рецепторами печени, обеспечивает захват и удаление хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности. Также ApoE участвует в

иммунорегуляции, процессах нервной регенерации, а также в активации некоторых липолитических ферментов (липазы печени, липазы липопротеинов и лецитин-холестерин ацилтрансферазы) [14]. Известно 3 изоформы ApoE: E2, E3, E4, отличающиеся между собой аминокислотной последовательностью по причине замены аминокислоты цистеин на аргинин. Аллели E2 и E3 связаны с низким риском развития атеросклероза и других ССЗ, в то время как аллель E4 (Cys112Arg), наоборот, связан с более высоким генетическим риском гиперлипидемии, а следовательно и ИБС. Кроме того, некоторыми исследователями выявлена ассоциация данного полиморфного варианта с повышенным риском развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, нарушений памяти у пожилых, рассеянного склероза [5, 53, 62, 87]. Распространенность данного аллеля в европейской популяции составляет 15-20% [113, 144].

Аполипопротеин С – транспортный белок, входящий в состав хиломикрон, ЛПНП и ЛПВП. Данный белок синтезируется в гепатоцитах печени и в небольшом количестве в кишечнике. Известно 4 изоформы аполипопротеина С. Наиболее атерогенным является вариант аполипопротеин С3 (APOC3). Аполипопротеин С3 входит в состав липопротеидов очень низкой плотности, ингибирует липопротеиновую липазу (LPL) и триацилглицеридлипазу (LIPC) печени, регулируя распад триглицеридов [36, 63, 66]. Ген, кодирующий белок APOC3, локализован на длинном плече хромосомы 11 (11q23). Наиболее изученными полиморфными вариантами данного гена, связанными с повышенным риском развития атеросклероза являются: - 482C>T (rs2854117), - 455 T>C (rs2854116) и C3238G (rs5128). По данным литературы, повышенный риск развития атеросклероза, при наличии данных мутаций, обусловлен повышением экспрессии гена APOC3, ингибированием фермента липопротеиновой липазы печени, что приводит к задержке распада триглицеридов увеличению их концентрации в крови [5, 20, 28]. Кроме того, наличие данных полиморфных вариантов связано и с повышенным катаболизмом липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [65]. При варианте -455C нарушено

ингибирование продукции АРОС3 инсулином, что увеличивает риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета. Частота встречаемости варианта -482Т в европейской популяции составляет 20-25%, варианта -455С - 30-35% [28, 63, 85, 98].

Полиморфизм С3238G (S2 или SstI) гена АРОС3, связанный с заменой нуклеотида цитозин на гуанин в некодирующей области гена, помимо генетически обусловленного повышенного уровня триглицеридов, ассоциирован и с повышением уровня липопротеидов низкой плотности в крови, что еще больше повышает риск развития [20, 67, 68, 137, 154]. Кроме того, наличие аллелей риска полиморфных вариантов гена АРОС3 ассоциировано с ухудшением когнитивных функций и повышением риска развития сахарного диабета [64].

В одном из исследований сообщалось о повышенном риске развития внутримозгового кровотечения при наличии генотипе аллеля риска G полиморфизма С3238G гена АРОС3 [88].

Одним из важных ферментов метаболизма липидов является липопротеиновая липаза, синтезируемая адипоцитами, миоцитами, кардиомиоцитами. В капиллярном русле липопротеиновая липаза взаимодействует с хиломикронами и липопротеидами очень низкой плотности в кровотоке, участвуя, таким образом, в гидролизе их триглицеридов и образовании свободных жирных кислот, используемых тканями [26, 35]. Снижение активности липопротеиновой липазы сопровождается повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что обуславливает повышенный риск развития атеросклероза. Принимая во внимание участие данного фермента и в регуляции энергетического баланса клеток, метаболизме инсулина, очевиден повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа, ожирения при снижении активности липопротеиновой липазы [26, 35, 117].

Ген липопротеиновой липазы (LPL) локализован на хромосоме 8p22 [35, 120]. Наиболее распространенной среди населения является мутация Ser447X или Ser447Stop, приводящая к замене нуклеотида цитозина на гуанин (C>G) в

1595 положении. Результатом данной мутации является генетически обусловленное повышение каталитической активности липопротеиновой липазы и снижение уровня триглицеридов в крови, что благоприятно сказывается на сердечно-сосудистом риске [26, 35, 116]. В проведенном в Японии исследовании, была продемонстрирована взаимосвязь данного полиморфного варианта с низким риском развития инфаркта головного мозга [133]. Продемонстрирована защитная роль полиморфизма Ser447X гена LPL в развитии дислипидемии, метаболического синдрома и среди пациентов с АГ [150]. Кроме того, данный полиморфный вариант оказывает протективное действие и в отношении болезни Альцгеймера [120].

Не менее изученным полиморфизмом гена LPL является вариант Asn291Ser (A>G), приводящий к замене аминокислоты аспарагин на серин в аминокислотной последовательности белка, обусловленной заменой нуклеотида аденин на гуанин [5, 120]. При наличии в генотипе аллеля 291Ser ферментативная активность липопротеинлипазы снижается, а в крови происходит повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина ЛПВП, что является фактором развития ССЗ [120].

Наличие данного полиморфного варианта ассоциировано с повышенным риском развития болезни Альцгеймера [120].

Немаловажное значение в метаболизме липидов играет ген ABCA1, локализованный на длинном плече хромосомы 9 в локусе 9q31 и кодирующий АТФ-связывающий белок-транспортер, участвующий в переносе холестерина из клетки и образовании ЛПВП [43, 52]. Описанные в литературе аллели гена ABCA1 C17G, C69T и Arg219Lys способны изменять скорость транспорта ЛПВП, соответственно повышая или понижая риск развития ССЗ [5, 28, 43, 52]. Было установлено, что наличие варианта -17G приводит к уменьшению риска развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ, в то время как наличие варианта 69T соответствовало двукратному увеличению риска [52].

Наличие аллеля 219Lys в генотипе также ассоциировано с меньшим сердечно-сосудистым риском за счет более низкого содержания триглицеридов в

крови у таких людей [86].

Известно, что гомозиготные мутации в гене ABCA1 способны быть причиной развития тяжелого, аутомно-рецессивного заболевания – болезни острова Танжер, характеризующегося критически низким содержанием ЛПВП в крови и чрезмерным накоплением эфиров холестерина в ретикуло-эндотелиальной системе, что проявляется ранним развитием атеросклероза [43]. Гетерозиготные мутации могут быть причиной гипоальфалиппротеинемии [114,156].

Важное значение для сердечно-сосудистой системы (ССС) имеет перекисное окисление липидов. Основную роль в защите организма от окислительного стресса играет фермент параоксоназа. Параоксоназа гидролизует фосфорорганическое соединение параоксон и другие соединения, образующиеся при развитии окислительного стресса. В сыворотке крови параоксоназа 1 находится в связанном с ЛПВП состоянии, защищая их от окисления и определяя их аретопротективные свойства [32, 126, 128].

Параоксоназа 1 - кальцийзависимый гидролитический фермент, состоящий из 354 аминокислот с молекулярной массой 43 кДа. В структуру данного фермента входят несколько ионов кальция. Каждый ион кальция, в зависимости от его расположения в ферменте, играет важную роль в активности PON1, а также в ее конформационной стабильности [129].

Снижение концентрации и активности параоксоназы в крови ассоциировано с высоким кардиоваскулярным риском, риском развития сахарного диабета, болезни Альцгеймера. Было установлено, что у людей, страдающих ИБС, активность параоксоназы значительно ниже чем у здоровых лиц [4, 13, 134]. Кроме того, было показано, что активность PON1 снижается с возрастом, что объясняется большей подверженностью к окислению липопротеинов низкой плотности у лиц старшего возраста [13, 148]. На активность параоксоназы также влияют курение, избыточный вес (снижают активность PON1) и употребление алкоголя (повышает активность PON1) [84, 94, 128, 129]. Ген PON1 локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3–q 22.1). В настоящее время изучено 198

полиморфных варианта гена PON1. Наиболее значимыми являются 2 полиморфизма в кодирующей области гена, которые влияют на активность и концентрацию PON1: L55M A>T (rs854560) и Q192R A>G (rs662) [13, 147].

Полиморфизм Q192R A>G гена PON1 обусловлен аминокислотной заменой глутатиона на аргинин – 192Gln(Q)/Arg(R) и влияет на каталитическую активность параоксоназы [13]. Q-форма имеет протективное значение в отношении развития атеросклероза, в отличие от R-формы, повышающей риск развития ССЗ. Так, в исследовании, проведенном в Китае, было показано, что лица с вариантами генотипа RR и QR имели достоверно более низкий уровень параоксоназы крови и повышенный риск развития ИБС [136]. Метаанализ 64 исследований выявил, что Q-аллель, наоборот, увеличивает риск ИБС, однако исследователи подчеркивают, что данная взаимосвязь наблюдается среди жителей Африки [127].

Мутация в кодоне 55 связана с заменой аминокислоты лейцин на метионин – 55Leu(L)/Met(M), что определяет вариабельность концентрации фермента [13]. Установлено, что наличие в генотипе аллеля 55L ассоциировано с меньшим содержанием фермента по сравнению с вариантом 55M [13, 28, 84]. Наличие данного полиморфизма повышает риск ССЗ среди европейской и азиатской популяции [93].

Таким образом, в литературе имеется большое количество статей о взаимосвязи генов РААС (в частности генов AGT, AGTR1) и АГ. Значительно менее изученными в этой связи являются полиморфизм генов липидного обмена (в частности APOC3) и генов антиоксидантной защиты (PON1), изучение значений которого в развитии гипертонии представляется весьма важным.

1.4 Значение полиморфизма генов, участвующих в регуляции артериального давления и обмене липидов в развитии нарушений регуляции сосудистого тонуса

Сосудистый тонус (СТ) определяется как способность гладких мышц сосудов

сокращаться в ответ на растяжение или повышение трансмурального давления [34]. Одним из информативных и наиболее физиологичных тестов оценки состояния регуляции СТ является ортостатическая проба (ОП) [11]. В течение многих десятилетий она используется не только для оценки «функционального статуса», но и с целью определения тяжести вегетососудистых нарушений [36, 46]. Методика проведения активной ОП основана на оценке показателей АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), иногда электрокардиографических данных изначально в горизонтальном положении (пациент лежит на кушетке), затем в процессе нахождения в вертикальном положении (стоя). Измерение указанных параметров происходит на протяжении всего периода ортостаза с интервалом в 1 минуту [11, 46].

Нормальной реакцией на ортостаз, отражающей нормальное вегетативное обеспечение деятельности ССС, является непродолжительный подъем систолического АД (не более чем на 20 мм рт. ст. от исходного). В меньшей степени характерно повышение и диастолического АД (ДАД). Часто наблюдается увеличение ЧСС. Адекватным является учащение ритма не более чем на 30 ударов в 1 минуту от исходного [11, 46].

Неадекватный ответ, являющийся отражением избыточного либо недостаточного вегетативного обеспечения ССС, может характеризоваться чрезмерным повышением/снижением систолического АД (САД), преимущественным подъемом ДАД, нарастанием ЧСС более чем на 30 в 1 минуту при переходе в вертикальное положение, появлением симптомов [46].

Нарушение регуляции СТ значительно ухудшает качество жизни, является одним из факторов кардиоваскулярного риска и может быть предвестником развития стойкой гипертензии [36, 51].

Помимо вышеперечисленных реакций адаптации, наблюдаемых при проведении ОП, возможно наличие повышенного АД в положении лежа, в то время как вертикальное положение, занимаемое пациентом после, приводит к развитию ортостатической гипотонии и связано с нарушением церебральной оксигенации и ауторегуляции [149].

Очевидно, перспективным является выявление доклинических стадий сосудистой патологии. Определенный вклад в регуляцию сосудистого тонуса вносят генетические факторы, в том числе гены РААС, липидного обмена, антиоксидантной защиты [60, 130, 141, 143]. В связи с этим одним из направлений в этом контексте может быть выявление полиморфных вариантов генов, которые предрасполагают к развитию нарушений регуляции СТ, и определение вероятности развития подобных расстройств. Вероятно, анализу должны подвергаться гены, связанные с состоянием центральной нервной системы и гуморальных систем, участвующих в поддержании нормального АД [36].

J. Ortlepp et al. (2003) была показана взаимосвязь между мутациями в генах РААС и уровнем АД. Ученые установили положительную ассоциацию между полиморфизмом M235T гена AGT и уровнем АД. В исследовании приняли участие 1903 человека, прошедшие плановое медицинское освидетельствование перед прохождением военной службы. Таким образом, обследуемая популяция была максимально однородной по полу, расе, профессии, социальному статусу, физической форме и возрасту. АД и ЧСС измеряли в покое, во время и после велоэргометрии. Аллель T235 гена AGT был связан со значительно более высоким диастолическим АД ($n = 1903$; ММ 81 +/- 8, МТ 83 +/- 7, ТТ 83 +/- 8; $P = 0,003$). Пульсовое давление (ПД) в покое значительно различалось между генотипами ($n = 1903$; ММ 51 +/- 10 мм рт. Ст., МТ 49 +/- 10 мм рт. Ст., ТТ 49 +/- 10 мм рт. Ст. ; $p = 0,001$). Во время физической активности значения АД не показали значительных различий между генотипами [141].

В другом исследовании, проведенном среди здоровых женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, была выявлена взаимосвязь данного полиморфизма и ЧСС. Так, у лиц с генотипом ТТ наблюдался больший прирост ЧСС при субмаксимальной и максимальной нагрузке (упражнения на беговой дорожке) по сравнению с женщинами с ММ и МТ вариантами генотипа. Кроме того, у исследуемых с ТТ генотипом регистрировались более высокие цифры САД при субмаксимальной и максимальной нагрузке [60].

В исследовании, проведенном среди литовских детей и подростков, была

выявлена взаимосвязь гена ACE и показателей АД. У лиц с генотипом ID среднее значение САД было выше по сравнению с детьми с генотипом II. Особенно это было характерно для мальчиков. Полиморфные варианты генов AGT и AGTR1 не были ассоциированы с показателями АД [143].

Нарушению регуляции СТ может способствовать наличие в генотипе полиморфизма A1166C гена AGTR1. Было показано, что лица с наличием 1166C аллеля имеют более высокие показатели САД, а также повышенный риск развития гипертонии и других ССЗ [89]. Также, носители аллелей AGTR1 1166C (генотипы AC + CC) имели на 35% более выраженное увеличение скорости распространения пульсовой волны по сравнению с субъектами AGTR1 1166AA ($3,01 \pm 0,32$ против $1,92 \pm 0,23$ м / с; $P < 0,001$) [96].

Формирование СТ обусловлено множественными влияниями на сосудистую стенку, в том числе состоянием липидного обмена. Вклад генов, участвующих в метаболизме липидов, хоть и скромный, но согласуется с полигенной природой формирования СТ и АД. В литературе имеются данные о наличии определенной взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в жировом обмене, и показателей АД. Sass C с соавторами изучали связь 21 полиморфизма в 13 генах: APOE, APOB, APOC3, CETP, LPL, PON1, MTHFR, FGB, F5, GPIIa, SELE, ACE и AGT, с изменением индивидуального артериального давления у 776 мужчин и 836 женщин, не принимающих антигипертензивные и гиполипидемические препараты. Достоверные взаимосвязи были выявлены для генов: APOC3, LPL, GPIIa. Что касается гена APOC3, то у мужчин с наличием в генотипе аллеля -482T гена APOC3 сочеталось с пониженными уровнями пульсового давления ($p \leq 0,05$) [106].

Система антиоксидантной защиты также оказывает определенное влияние на СТ. Было показано, что у обследуемых с полиморфизмом -108 C / T (rs705379) гена PON1 среднее АД было ниже по сравнению с лицами, в генотипе которых данный полиморфный вариант отсутствует. Однако это касалось только лиц моложе 50 лет [130].

Таким образом, формирование СТ на генетическом уровне обеспечивается

значительным количеством генов. Наиболее изученным является влияние на СТ генов РААС. Значительно менее описанными, но, как нам представляется, не менее важным, является влияние генов липидного обмена и антиоксидантной защиты на регуляцию СТ.

1.5 Развитие когнитивных и психовегетативных нарушений и полиморфизм генов, участвующий в обмене липидов и регуляции артериального давления

Вегетативные и психологические расстройства у лиц молодого возраста, безусловно, сказываются на качестве жизни, и увеличивают риск развития АГ и проявлений атеросклероза [56, 152]. Наряду с этим очевидна вероятность «обратного» влияния ведущих факторов кардиоваскулярного риска на проявление психовегетативных расстройств и когнитивных нарушений, при этом данные расстройства, в частности сосудистая дистония, часто создают диагностические и лечебные проблемы для практикующего кардиолога [43].

Вероятно, одним из факторов, влияющих на психовегетативный и когнитивный статус, может быть лабильность АД, в частности наследственно обусловленная [16]. Метаболизм липидов также играет не последнюю роль в возникновении подобных расстройств, учитывая важную роль холестерина как структурного компонента головного мозга [5, 89]. Учитывая вышеописанное, исследование влияния полиморфизма генов, участвующих в обмене липидов и регуляции АД, на вероятность развития психовегетативных нарушений является несомненно актуальным и перспективным.

Одним из проявлений психовегетативных нарушений является паническая атака (расстройство). Паническое расстройство или эпизодическая пароксизмальная тревога — это психическое расстройство, характеризующееся рецидивирующими приступами резко выраженной тревоги (паники), которые не ограничены определённой ситуацией или обстоятельствами и, следовательно, непредсказуемы [29]. Существует много исследований, показывающих, что в

инициации и развитии широкого спектра психоневрологических расстройств участвуют активные формы кислорода. Свободные радикалы могут играть серьезную роль в патогенезе панических атак. Было показано, что у пациентов с паническими атаками уровни антиоксидантных ферментов были выше, чем у здоровых лиц. В этом же исследовании была продемонстрирована положительная связь между тяжестью заболевания и уровнями окислителя и антиоксиданта [61]. Н. Herken et al (2006) установлено, что у лиц с данным расстройством более высокий уровень окислителей, чем в контрольной группе, хотя статистически значимых различий в отношении параметров антиоксидантов не было [125].

Учитывая то, что активность антиоксидантной системы генетически детерминирована, Н. Atasoy et al. (2015) проанализировали взаимосвязь различных аллельных вариантов полиморфизма Q192R A>G гена PON1 и активности параоксоназы 1 у пациентов с паническими расстройствами. Было выявлено, что лица с паническим расстройством и генотипом AA имели более низкую активность PON1 в сыворотке, по сравнению с контрольной группой, в которой индивидуумы с генотипом AB и BB показали значительно более высокую активность, чем индивидуумы с генотипом AA. Авторы предполагают, что генотип AA полиморфизма Q192R A>G гена PON1 может повышать риск развития панических атак [131].

Не меньшую роль в развитии и утяжелении сердечно-сосудистой патологии вносит повышенная тревожность. Значимость ее велика, начиная уже с молодого возраста. Ей свойственна высокая степень распространенности среди различных групп и популяций людей во всем мире. По данным статистики, до 17 % взрослого населения страдают от того или иного варианта тревожных расстройств [95]. Важную роль в патогенезе тревожных расстройств играет РААС. Сообщается, что в ответ на психологический стресс усиливается выработка ренина и ангиотензина II, которые способствуют повышению кровяного давления и ЧСС [108]. Исследования, проведенные K.S. Kendler et al. (2006), показали, что тревожность и депрессивность на 40-50% определяются наследственностью [82]. Исследование HyperGEN выявило определенные взаимосвязи генотипа M235T и

тревожных расстройств. Среди мужчин с высокой тревожностью генотип ТТ имел самую высокую ЧСС, а генотип ММ – самую низкую [54].

Что касается когнитивного фенотипа, то было установлено, что низкая активность параоксоназы 1 может способствовать развитию когнитивных нарушений [135, 145]. Также риск развития подобных расстройств имеется при наличии аллеля Е4 гена АРОЕ, а также полиморфизма -482С>Т гена АРОС3 [5, 64, 155]. Более высокий уровень аполипопротеина С3 в спинномозговой жидкости у людей с легкими когнитивными нарушениями в значительной степени, наоборот, связан с более медленным снижением когнитивных функций [112].

РААС также играет не последнюю роль в развитии когнитивных нарушений, которые в данном случае обусловлены наличием микроангиопатии головного мозга. АД и возраст являются наиболее важными ФР развития данных изменений, а гены, участвующие в регуляции артериального давления (гены, кодирующие белки РААС), представляют собой гены-кандидаты развития микроангиопатии. Н. Schmidt et al. (2001) обнаружили, что мутация (гаплотип В) в области промотора гена АГТ достоверно чаще встречалась у людей с наличием микроангиопатии головного мозга. Авторы предполагают, что гаплотип В промотора АГТ в отсутствие гаплотипа А «дикого» типа может представлять собой фактор генетической предрасположенности к микроангиопатии головного мозга, а, следовательно, к развитию когнитивного дефицита [59, 121, 123].

Таким образом, накапливаются сведения об определенных взаимосвязях полиморфных вариантов некоторых генов и когнитивным фенотипом, наличием панических атак и повышенной тревожности. Однако практически отсутствует информация о наличии взаимосвязи генов РААС и генов липидного обмена и панических атак; генов липидного обмена, антиоксидантной защиты и повышенной тревожности, что представляется не менее важным и требует дальнейшего изучения. В доступной нам литературе отсутствуют данные о характере влияния полиморфных вариантов генов, ассоциированных с повышенным кардиоваскулярным риском, на когнитивный статус молодых, относительно здоровых лиц, что также представляется не менее актуальным и

важным в плане первичной профилактики когнитивных нарушений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Контингент обследованных

Всего было обследовано 200 человек обоего пола, среди которых были выделены 2 группы: группа молодых относительно здоровых лиц и группа пациентов с эссенциальной гипертонией. Отбор проводился случайным образом. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Применяемые процедуры были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Данная научная работа также соответствует «Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 года», которая относит геномику, протеомику, эпигеномику и биоинформатику к числу приоритетных направлений развития медицины.

Включению в исследование предшествовала процедура подписания информированного согласия. Критериями включения для молодых, относительно здоровых лиц являлись:

- Возраст от 20 до 25 лет включительно;
- Лица европеоидной расы, жители города Саратова;
- Лица, получающие высшее образование.

Критериями исключения для данной группы были:

- Наличие органической патологии сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца различной этиологии);
- Наличие органической патологии центральной нервной системы (опухоли головного мозга, перенесенные менингиты, арахноидиты, энцефалиты и инфекции головного мозга, полиомиелит, вторичное поражение головного мозга при коллагенозах);
- Наличие в анамнезе или в настоящее время признаков заболеваний и состояний, отклонений от лабораторных параметров, которые могли бы повлиять на результат исследования;

- Наличие в течение 30 дней до включения в исследование инфекционных заболеваний; злоупотребление алкоголем, прием наркотических средств;
- 24 балла и менее, набранные участником при тестировании по шкале mini mental score examination (краткая шкала оценки психического статуса);
- Курение табака.

При включении субъектов исследования в группу молодых, относительно здоровых лиц, выбор допустимого для участия в исследовании диапазона возраста обусловлен следующими соображениями. У лиц моложе 20 лет, особенно в юношеском периоде, согласно имеющимся в литературе данным, в максимальной степени присутствует фактор гормонального влияния как на общие показатели роста и развития организма, так и на особенности регуляции СТ, когнитивные и психовегетативные функции [19, 31]. В свою очередь, зрелый возраст ассоциирован с постепенным увеличением рисков развития органической патологии ССС и центральной нервной системы. Таким образом, диапазон возраста 20-25 лет позволяет минимизировать возможный эффект этих факторов при проведении исследования. Кроме того, когнитивные функции в выбранной нами возрастной группе достигают максимального развития [159]. Следует отметить, что в исследование включали только лиц, получающих высшее образование, с целью максимально возможного достижения однородности изучаемого контингента по когнитивному статусу. Включение в исследование лиц европеоидной расы продиктовано уникальностью генетической структуры различных популяций.

Выбор критериев исключения объясняется необходимостью максимально исключить заболевания и состояния, способные быть причиной патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Таким образом, исследуемая нами группа молодых лиц является однородной и представительной.

Основные клинические характеристики обследованных представлены в таблице 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 АГ, ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения у родителей.*

Во вторую группу вошли пациенты с эссенциальной гипертонией, в возрасте от 35 до 65 лет. Наличие АГ определялось в соответствии с критериями ESC (2018 г.) [1, 51]. На момент включения в исследование пациенты имели 1 или 2 стадию АГ. 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 гипертонию. Эту группу составили пациенты, жители города Саратова, европеоидной расы, обращавшиеся за консультативной амбулаторной помощью терапевтов клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ и получающие лечение, назначенное лечащим врачом, согласно современным руководствам по терапии АГ [1, 2]. Все пациенты данной группы во время включения в исследование имели нормотензивный диапазон АД (<140 и 90 мм рт.ст.).

Диапазон возраста обследованных объясняется тем, что, по имеющимся в литературе данным, распространенность деменции у лиц старше 65 лет отмечается значительно чаще, чем в общей популяции, а к 80 годам достигает 20% [5, 24, 122, 138]. Таким образом, критериями включения для данной группы являлись:

- Наличие эссенциальной гипертонии;

- Прием антигипертензивных препаратов в стабильной дозе в течение 4 недель до включения в исследование адекватная терапия АГ, согласно национальным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии от 2020 года;

- Возраст не старше 65 лет;
- Лица европеоидной расы;
- Наличие высшего образования.

Критериями 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 таблице 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 комбинирова нная терапия)	Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	58,(93,55)
	Селективные бета-адреноблокаторы, n (%)	18,(29,03)
	Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n (%)**	12, (19,35)

*Примечания: * - наличие АГ, ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения у родителей; ** - в качестве дигидропиридиновых антагонистов кальция пациенты принимали только амлодипин.*

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 в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст составил 21,3 года), из них 32 человека мужского пола, 58 – женского. Вторую группу составили 62 пациента с АГ в возрасте не старше 65 лет (средний возраст составил 51,6 лет), из них 24 человека мужского пола, 38 – женского. Из исследования было исключено 48 человек в связи с несоответствием критериям включения и исключения.

Обе подгруппы обследуемых были разделены в зависимости от наличия в генотипе определенного аллеля риска (гетерозиготы и гомозиготы) изучаемых генов.

Распределение частот генотипов исследуемых генов у обследуемых лиц проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Распределение частот генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов было сопоставимо в двух группах и в целом соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга. Распределение частот генотипов изученных генов у обследованных представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение частот генотипов APOC3, PON1, AGT, AGTR1 среди молодых лиц

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов, n(%)	
APOC3	-455 C>T	rs2854116	CC	*
			CT	*
			TT	*
			CT + TT	*
APOC3	-482 C>T	rs2854117	TT	42,(46,7)
			TC	42,(46,7)
			CC	6,(6,7)
			TC + CC	48,(53,3)
PON1	L55M A>T	rs854560	AA	46(51,1)
			AT	38,(42,2)
			TT	6,(6,7)

Окончание табл. 3.

			AT + TT	44,(48,9)
PON1	Q192R A>G	rs662	AA	44,(48,9)
			AG	37(41,1)
			GG	9,(10)
			AG + GG	46,(51,1)
AGT	T207M C>T	rs4762	CC	59,(65,6)
			CT	30,(33,3)
			TT	1,(1,1)
			CT + TT	31,(34,4)
AGT	M268T T>C	rs699	TT	19,(21,1)
			TC	54,(60)
			CC	17,(18,9)
			TC + CC	71,(78,9)
AGTR1	A1666C A>C	rs5186	AA	53,(59)
			AC	35,(39)
			CC	2,(2)
			AC + CC	37,(41)

Примечания: * - по техническим причинам анализ полиморфизма -455 C>T (rs2854116) был выполнен только у 57 человек.

Распределение частот генотипов APOC3, PON1, AGT и AGTR1, в популяции пациентов с артериальной гипертензией представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение частот генотипов APOC3, PON1, AGT и AGTR1, в популяции пациентов с артериальной гипертензией

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов, n(%)	
APOC3	-455 C>T	rs2854116	CC	10,(16,13)
			CT	30,(48,39)

			TT	22,(35,48)
			CT + TT	52,(83,87)
APOC3	-482 C>T	rs2854117	CC	34,(54,84)
			CT	24,(38,71)
			TT	4,(6,45)
			CT + TT	28,(45,16)
PON1	L55M A>T	rs854560	AA	32,(51,61)
			AT	26,(41,94)
			TT	4,(6,45)
			AT + TT	30,(48,39)
PON1	Q192R A>G	rs662	AA	28,(45,16)
			AG	28,(45,16)
			GG	6,(9,68)
			AG + GG	34,(54,84)
AGT	T207M C>T	rs4762	CC	40,(64,52)
			CT	22,(35,48)
			TT	0,(0)
			CT + TT	22,(35,48)
AGT	M268T T>C	rs699	TT	8,(12,9)
			TC	42,(67,74)
			CC	12,(19,35)
			TC + CC	54,(87,1)
AGTR1	A1666C A>C	rs5186	AA	42,(67,74)
			AC	16,(25,81)
			CC	4,(6,45)
			AC + CC	20,(32,26)

2.2 Методы исследования

У всех обследованных, после подписания информированного согласия, проводился сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, анализировалась имеющаяся медицинская документация. Помимо общеклинического обследования, выполнялись ортостатическая проба (с целью оценки состояния сосудистого тонуса), забор венозной крови (с целью идентификации полиморфных вариантов генов). Вся информация заносилась в формализованную историю болезни.

Оценку когнитивных функций проводили при помощи подтестов Векслера 5 и 7, корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции, помимо учета клинической картины, использовалась краткая шкала оценки психического статуса (количество баллов более 24 расценивалось как отсутствие признаков деменции) [18]. Подтест Векслера 5, или субтест повторения цифровых рядов, направлен на оценку оперативной памяти и внимания. Испытуемому зачитывали ряд цифр, а затем просили воспроизвести цифры в прямом порядке. Постепенно количество цифр в рядах увеличивали. В последующем испытуемому предлагалось повторять за исследователем цифровые ряды в обратном порядке. Субтест Векслера 7 позволяет оценить степень усвоения зрительно-двигательных навыков. Испытуемому, за определенное количество времени, необходимо было написать под каждой цифрой в клетке соответствующий ей символ. Оценка соответствовала количеству верно зашифрованных цифр [18].

Корректурную пробу Бурдона проводили с целью определения степени концентрации и устойчивости внимания [17]. Для проведения теста использовали бланки с рядами случайно расположенных букв, среди которых, в соответствии с инструкцией, необходимо было зачеркнуть либо подчеркнуть определенные буквы. С помощью формул рассчитывались концентрация и переключаемость внимания, точность, скорость выполнения задания [15].

Выбор данных тестов определялся их высокой чувствительностью не только в отношении выраженных когнитивных расстройств (деменции), но и в

отношении начальных и умеренных когнитивных нарушений, что показано в ряде исследований [5, 25, 28]. Кроме того для их проведения необходимо сравнительно небольшое количество времени – около 10 – 11 минут и не требуется дополнительное оборудование, что позволяет использовать их в широкой клинической практике [25].

Для оценки психовегетативного статуса использовали ряд тестов. Выявление панических атак проводилось при помощи опросника Katon W.J. Patient Health Questionnaire (PHQ) Panic Screening Questions. Выбор теста PHQ для выявления наличия панических атак обусловлен высокими показателями чувствительности (81%) и специфичности (99%) данного теста, а также простотой выполнения. Критерием наличия панических атак у молодых лиц считалось наличие утвердительного ответа хотя бы на 1 вопрос из раздела А данного опросника и на 4 любых вопроса из раздела Б. С целью оценки уровня тревоги использовалась госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии — HADS, нами анализировалось только наличие тревоги. Преимущество шкалы HADS заключается в простоте его выполнения и обработки (не требует длительного времени для заполнения и не вызывает затруднений у обследуемого), кроме того данный тест также обладает высокой чувствительностью и специфичностью [42]. Оценка уровня тревожности проводилась в баллах. При сумме набранных баллов от 0 до 3 уровень тревожности находился в пределах нормы. Сумма набранных баллов от 4 до 7 расценивалась как «повышение уровня тревоги». Количество набранных баллов от 11 до 15 расценивалось как «выраженная тревожность». Выявление вегетативных изменений проводилось при помощи опросника Вейна А.М., 1998 г. Наличие признаков вегетативных изменений предполагалось при количестве баллов равном или более 15 [11, 15].

Регуляция СТ оценивалась путем проведения ОП. Выбор именно этой методики обусловлен простотой ее выполнения, отсутствием необходимости наличия дорогостоящего диагностического оборудования, неинвазивностью. Данная проба основана на оценке динамики АД, ЧСС при изменении положения тела обследуемого от горизонтального к вертикальному, и в процессе пребывания

в вертикальном положении (ортостаза) [11]. Использовали активную ОП. Измерение АД проводили при помощи автоматического тонометра Omron M2 Classic NEM 7122-LRU, регулярно проходящего поверку государственным региональным центром ФГУ. Обследуемому предлагали занять положение лежа на спине и находиться в таком положении в течение 5 минут. Измеряли ЧСС и АД. Затем просили его медленно встать и стоять неподвижно на протяжении 5 минут. В конце каждой минуты ортостаза проводилась оценка АД и ЧСС.

С целью проведения генетического анализа изучаемых полиморфных вариантов генов у всех участников исследования проводился забор венозной крови натощак. Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования ДНК с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24».

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая в вакуумную пробирку с антикоагулянтом K_2 ЭДТА. Для экстракции ДНК использовали набор реагентов «ДНК-сорб-В» (производство ЦНИИ Эпидемиологии, г. Москва, каталожный номер 103-20) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

После экстракции ДНК проводили амплификацию исследуемых генетических локусов со специфическими биотинилированными праймерами. Использовали коммерческие наборы реагентов производства ЦНИИ Эпидемиологии, г. Москва «АмплиСенс Пироскрин ЛИПО-скрин-Д» и «АмплиСенс Пироскрин ТОНО-скрин» (каталожные номера PMQ-013-50-F и PMQ-004-50-F, соответственно). Амплификацию проводили на приборе MAXUGENE (Axugen, США) по программе: 95° – 15 мин (1 цикл); 95° – 15сек, 60° – 15сек, 72° – 20сек (45 циклов); 72° – 2 мин (1 цикл).

После проведения ПЦР продукты амплификации связывали с частицами сефарозы, покрытыми стрептавидином, для очистки и получения одноцепочечных фрагментов ДНК. Затем проводили определение нуклеотидной последовательности исследуемых генетических локусов в реакции пиросеквенирующего синтеза на приборе PyroMark Q24 (Qiagen, Германия) с использованием набора реагентов PyroMark Gold Q24 (Qiagen) и секвенирующих

праймеров из соответствующих наборов «АмплиСенс Пироскрин». Характеристика полиморфных вариантов изученных генов представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов

Ген	Белок	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
APOC3	Аполипопротеин С3	-455 C > T	rs2854116	CC, CT, TT
APOC3	Аполипопротеин С3	-482 C > T	rs2854117	CC, CT, TT
PON1	Параоксоназа 1	L55M A > T	rs854560	AA, AT, TT
PON1	Параоксоназа 1	Q192R A > G	rs662	AA,AG, GG
AGT	Ангиотензиноген	T207M C > T	rs4762	CC; CT; TT
AGT	Ангиотензиноген	M268T T > C	rs699	TT; TC; CC
AGTR1	Рецептор 1 типа к ангиотензину II	A1666C A > C	rs5186	AA; AC;CC

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи программы Statistica-10. Использовались непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Gamma), однофакторный дисперсионный анализы «ANOVA», пошаговая логистическая регрессия[21, 22, 28]. В данном исследовании не планировалось тестирование формальной статистической гипотезы, поэтому обоснование объема выборки не проводилось. Распределение данных проверялось на нормальность. Для каждого исследуемого полиморфизма использовали метод множественных сравнений с применением критерия Краскела-Уоллиса. Связь полиморфизма с изучаемыми параметрами считалась значимой, если результаты множественного и одномерного дисперсионного методов совпадали. Статистическая обработка результатов проводилась отдельно внутри каждой группы. Сравнения по количественным и качественным характеристикам между группами не проводилось.

ГЛАВА III. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ

Одной из задач изучения генетических факторов, ассоциированных с риском развития хронических заболеваний, является расширение представлений о превентивной диагностике. В свою очередь, это позволяет обоснованно проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение и/или замедление патологических процессов задолго до появления клинических симптомов. В этой связи актуально определение генетического риска и исследование полиморфизма генов-кандидатов ССЗ. Актуальность подчеркивается большим количеством работ по данной тематике. Так, при ИБС широко освещается значение полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR), генов, участвующих в метаболизме липидов (APOE, APOC3, ABCA1, LPL) и антиоксидантной защите (PON1) как в развитии самой ИБС, так и связанных с нею осложнений [7, 12, 27, 69, 79, 109]. Что касается АГ, немало работ посвящено изучению ассоциации ее развития с определенными полиморфными вариантами генов РААС [12, 16, 28, 32, 65, 76, 80]. Немаловажным представляется, что значение генов, участвующих в метаболизме липидов и антиоксидантной защите, в развитии и утяжелении течения гипертонии в настоящее время остается мало изученным. Кроме того, следует отметить, что имеющиеся в литературе данные были получены среди пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, в то время как информация о распределении данных полиморфных вариантов среди лиц, имеющих только ФР развития ССЗ, в литературе практически отсутствует. В частности, одним из факторов, способствующих развитию гипертонии, является нарушение регуляции СТ, часто встречающееся не только у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и у молодых, относительно здоровых лиц. При

анализе литературных источников удалось найти лишь несколько статей, посвященных данной тематике, однако авторами данных работ были, в основном, изучены ассоциации АД и полиморфизма генов РААС [60, 141]. Остается малоизученным, но, как нам кажется, не менее интересным, 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 является, как уже было указано выше, перспективным в плане профилактики развития гипертонии. Исходя из этого, изучение взаимосвязи показателей регуляции СТ и полиморфизма генов кардиоваскулярного риска, у молодых здоровых лиц, достаточно актуально.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей показателей регуляции СТ и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3 и PON1 у молодых лиц.

3.1 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666C A>C гена AGTR1 у молодых лиц

Во время проведения ОП среди молодых лиц все исследованные показатели были в нормальном диапазоне, и у большинства обследуемых отмечались закономерные сдвиги: на первой минуте после подъема наблюдалось учащение ЧСС, повышение систолического и диастолического АД, на пятой – некоторое снижение САД (табл. 6, рис. 1) [36].

Таблица 6.

Средние показатели АД и ЧСС во время проведения ОП у молодых лиц,
M±SD

Параметр	Положение лежа	1-я мин. подъема	5-я мин. после
САД, мм рт.ст.	112 ± 1	122 ± 2	120 ± 1
ДАД, мм рт.ст.	68 ± 1	80 ± 1	80 ± 1
ПД	43 ± 1	42 ± 1	39 ± 1
ЧСС, уд. в мин.	79 ± 1	88 ± 1	88 ± 1

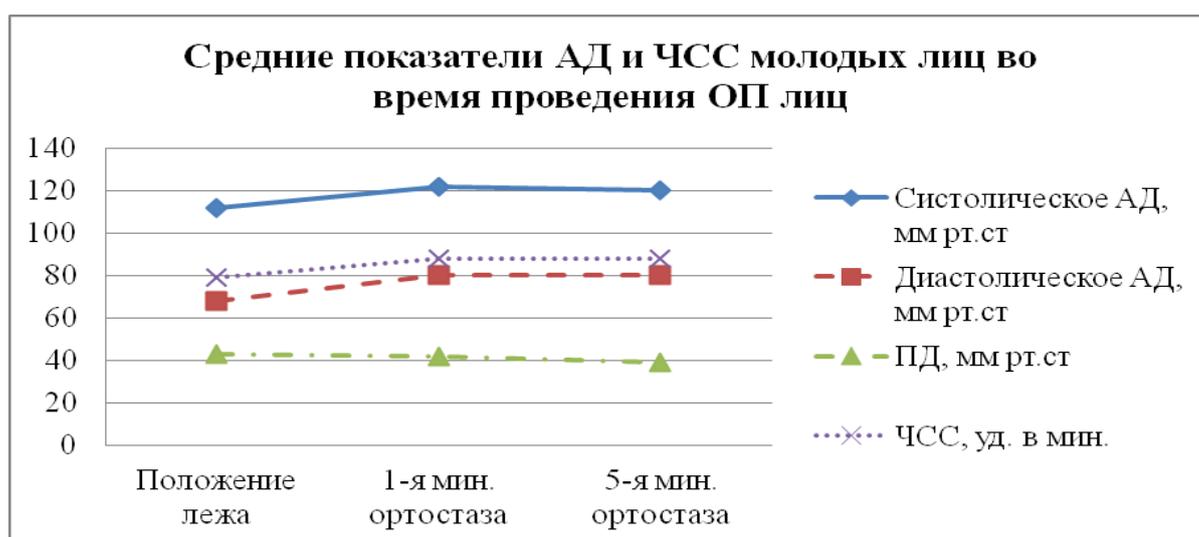


Рис. 1. Средние показатели АД и ЧСС во время проведения ОП у молодых лиц.

В ходе проведенных однофакторного и двухфакторного анализов были документированы взаимосвязи между показателями регуляции сердца и сосудов (ЧСС, АД) и полиморфизмом A1666C A>C гена AGTR1.

В частности установлено, что у лиц с наличием в генотипе варианта 1666C, отмечалась более низкая ЧСС в положении лежа по сравнению с подгруппой без аллеля риска (рис. 2). Данные изменения могли быть обусловлены возможным снижением уровня ангиотензина при повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов на фоне этой мутации, и, соответственно, меньшим

влиянием данного гормона на симпатoadреналовую систему, а значит и тенденцией к уменьшению ЧСС. Не исключено также объяснение полученных данных, как преобладанием парасимпатической регуляции, так и другими возможными механизмами, однако, безусловно, все эти гипотезы нуждаются в дальнейшем их изучении и подтверждении [36].

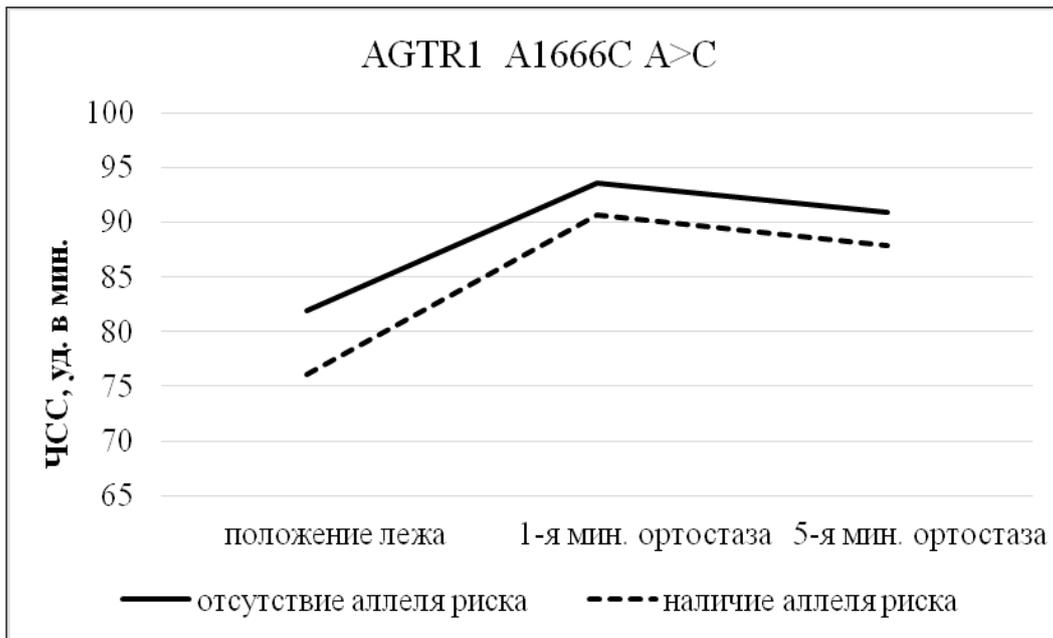


Рис. 2. Показатели ЧСС молодых лиц в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1.

У этой же категории обследованных ПД на первой минуте после подъема оставалось на более высоких значениях (рис. 3). Данные изменения были связаны с меньшим приростом ДАД и, вероятнее всего, также могут быть объяснены вышеописанной гипотезой. На 5-й минуте, то есть в условиях стабилизации гемодинамики, существенных отличий по уровню ПД между лицами с отсутствием и наличием аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 отмечено не было [36].

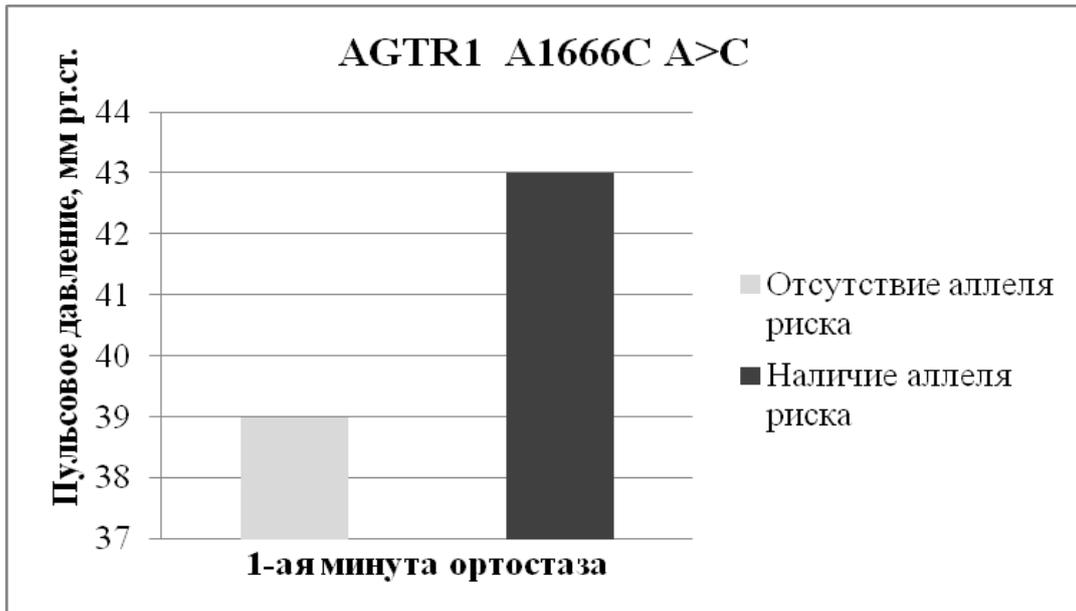


Рис. 3. Показатели ПД молодых лиц в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1.

Полиморфизм T207M C>T гена AGT «самостоятельного» значения в отношении изменений АД и ЧСС не имел по данным однофакторного и двухфакторного анализов.

Присутствие в генотипе полиморфизма M268T T>C гена AGT было ассоциировано с менее высоким САД на 1-й минуте ортостаза (рис. 4), а также меньшим нарастанием ДАД к первой минуте ортостаза. Более низкое САД на первой 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 [36].

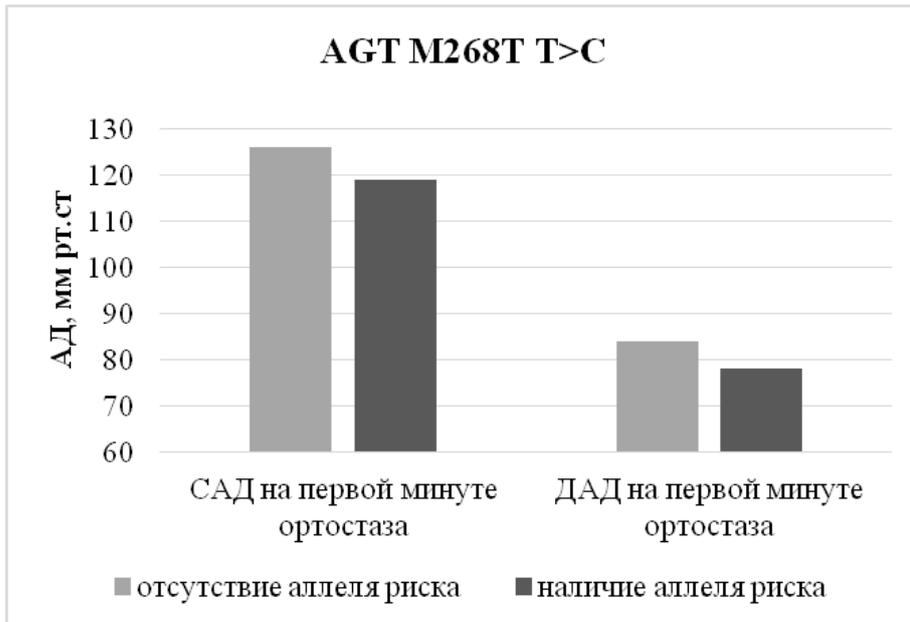


Рис. 4. Показатели САД и ДАД на первой минуте ортостаза у молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия в генотипе аллеля риска полиморфизма M268T T>C гена AGT.

Таким образом, наличие аллелей риска изучаемых полиморфных вариантов генов AGTR1 и AGT, которые, по литературным данным, определяют повышенный риск развития гипертонии, было ассоциировано с более низкими значениями ЧСС в положении лежа, повышением ПД и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, а также меньшими показателями САД и ДАД на 1-й минуте ортостаза.

Итак, при наличии в генотипе этих аллелей отмечаются меньшие изменения показателей гемодинамики при выполнении ОП, очевидно, обусловленные менее выраженной реакцией со стороны СТ. Возможно, что уже в молодом возрасте у здоровых лиц – носителей данных аллелей риска имеется некоторое снижение эластичности сосудистого русла.

Известно, что приспособительные гемодинамические реакции на ортостаз во многом обеспечиваются активностью симпатoadреналовой системы. Кроме того, в регуляции компенсаторных ортостатических реакций принимают участие и гуморальные механизмы (повышение активности ренина и содержания в плазме крови альдостерона и ангиотензина II) [34]. Гуморальный путь регуляции действует относительно медленно, скорость ответной реакции зависит от скорости образования и секреции гормона, его проникновения в лимфу и кровь,

скорости кровотока и других факторов. Следовательно, гуморальные механизмы вряд ли объясняют различия между обследуемыми на первой минуте ОП. По всей видимости, на этих показателях в значительной мере отражалось состояние вегетативной нервной системы, а также уровень базального СТ, тесно связанного с эластичностью сосудов [36].

3.2 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм -482 С>Т, -455 С>Т гена АРОС3; L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1 у молодых лиц

Относительно неожиданным оказался результат исследования генов, ассоциированных с липидным обменом. Было выявлено, что лица, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55М А>Т гена PON1, ассоциированный с более низким содержанием фермента параоксоназы в сыворотке крови, имели более низкое САД и ПД в положении лежа (рис. 5). Кроме этого у данной категории обследуемых зарегистрировано более низкое САД и на 5-й минуте ортостаза. Имеются сведения о том, что наличие в генотипе данного полиморфизма ассоциировано с большей активностью параоксоназы 1, но с меньшей устойчивостью [54]. У молодых практически здоровых лиц меньшая устойчивость указанного фермента может нивелироваться за счет малого количества факторов риска, способствующих его разрушению [36]. В таком случае, вероятно, большая активность данного типа параоксоназы 1 будет способствовать максимально быстрой детоксикации продуктов клеточного обмена, что, в свою очередь, может внести свой вклад в уменьшение САД.

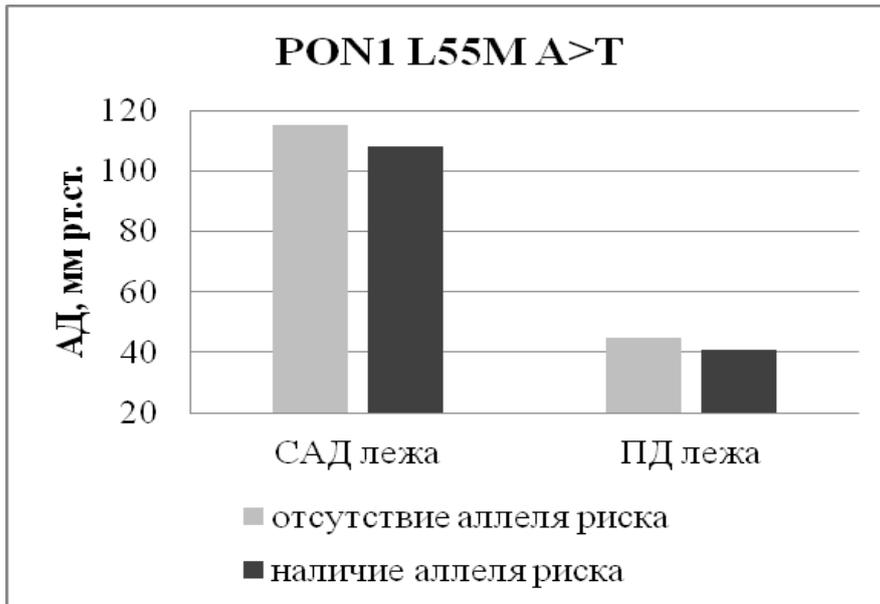


Рис. 5. Показатели САД и ПД в положении лежа у молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена PON1 в положении лежа.

Достоверной ассоциации полиморфизма Q192R A>G гена PON1 с показателями регуляции СТ по результатам ОП выявлено не было [36].

Что касается гена APOC3, наличие в генотипе аллеля T полиморфизма -482 C>T было связано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой минуте после подъема, при этом у данных лиц наблюдался более значительный прирост ЧСС к 1-й, 3-й, 4-й и 5-й минутам после подъема (табл. 7). В доступной литературе отсутствуют данные об ассоциации полиморфизма -482 C>T с показателями АД и ЧСС. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи данного полиморфного варианта с показателями гемодинамики. Более низкие уровни ДАД в положении лежа и САД на 1-й минуте ортостаза, могут объясняться повышенной потребностью в холестерине в молодом возрасте, который особенно необходим для построения клеточных мембран, синтеза ряда гормонов [36].

Таким образом, можно предположить, что повышенная экспрессия гена соответствует увеличенным потребностям молодого организма, благоприятно сказывается на СТ и не приводит к значимым колебаниям АД при проведении ОП. Не исключено также, что из-за сниженного распада триглицеридов,

вследствие мутации в гене липопротеиновой липазы, уменьшается выработка тромбосана А2, обладающего мощным вазоконстрикторным действием, что сказывается на СТ, следовательно, объясняет полученные нами в ходе проведения ОП изменения показателей гемодинамики [36].

Более значительный прирост ЧСС после перехода в вертикальное положение может быть обусловлен как рефлекторной реакцией на относительно низкое АД в этот момент, так и иной реактивностью вегетативной нервной системы, ассоциированной с обсуждаемым полиморфизмом. Достоверной ассоциации полиморфизма -455 Т>С гена АРОС3 и показателей регуляции СТ выявлено не было [36].

В таблице 7 представлены динамические показатели АД и ЧСС, наглядно показывающие, что у лиц носителей аллеля 1666С гена AGTR1 через минуту ортостаза ДАД в меньшей степени увеличилось, а ПД снизилось «слабее» по отношению к исходным значениям.

Таблица 7.

Показатели ОП молодых лиц с исследуемыми полиморфными вариантами генов AGTR1, AGT, АРОС3, PON1, M±SD

Показатели ортостатической пробы	AGTR1 A1666C A>C rs5186		P*	AGT M268T T>C rs699		P*	АРОС3 -482 C>T rs2854117		P*	PON1 L55M A>T rs854560		P*
	-	+		-	+		-	+		-	+	
САД лежа	111 ±14	113 ±12	0,54	114 ±15	111 ±12	0,36	114 ±14	109 ±11	0,12	115 ±14	108 ±10	0,01
ДАД лежа	67 ±10	69 ±8	0,41	69 ±9	67 ±9	0,63	70 ±11	66 ±7	0,05	69 ±9	66 ±9	0,14
ПД лежа	43 ±10	44 ±9	0,97	45 ±13	43 ±9	0,46	44 ±11	43 ±9	0,72	45 ±11	41 ±8	0,06
ЧСС лежа	81 ±10	75 ±11	0,02	77 ±9	79 ±11	0,51	81 ±12	77 ±9	0,12	80 ±10	78 ±12	0,49
САД на первой минуте ортостаза	119 ±7	122 ±7	0,33	126 ±9	119 ±7	0,06	124 ±16	118 ±10	0,05	123 ±14	118 ±11	0,07
ДАД на первой минуте ортостаза	80 ±9	79 ±7	0,51	84 ±9	78 ±7	0,02	81 ±7	78 ±9	0,09	80 ±9	78 ±8	0,31
ПД на первой минуте ортостаза	39 ±9	43 ±12	0,05	42 ±13	40 ±10	0,6	42 ±12	39 ±10	0,33	42 ±11	39 ±10	0,18
ЧСС на первой минуте ортостаза	93 ±11	89 ±12	0,25	89 ±11	92 ±12	0,32	90 ±12	93 ±12	0,33	93 ±10	90 ±13	0,38

Разность САД лежа и САД на первой минуте ортостаза	8 ±9	9 ±11	0,74	11 ±9	7 ±10	0,16	9 ±10	7 ±9	0,44	7 ±11	9 ±8	0,47
Разность ДАД лежа и ДАД на первой минуте ортостаза	12 ±8	9 ±7	0,06	14 ±8	10 ±8	0,05	11 ±7	10 ±8	0,86	10 ±8	11 ±8	0,69
Разность ПД лежа и ПД на первой минуте ортостаза	-4 ±9	-0,1 ±11	0,05	-3 ±10	-2 ±10	0,84	-1 ±11	-3 ±9	0,54	-2 ±10	-2 ±10	0,69
Разность ЧСС лежа и ЧСС на первой минуте ортостаза	11 ±10	13 ±7	0,31	11 ±7	12 ±9	0,81	8 ±9	14 ±8	0,01	12 ±9	11 ±9	0,62
САД на пятой минуте ортостаза	116 ±11	118 ±13	0,35	121 ±13	116±12	0,19	118 ±12	116 ±12	0,59	120 ±12	114 ±12	0,05
ДАД на пятой минуте ортостаза	79 ±9	80 ±10	0,66	82 ±8	79 ±9	0,16	79 ±8	80 ±10	0,91	81 ±7	78 ±11	0,12
ПД на пятой минуте ортостаза	36 ±10	38 ±8	0,43	38 ±10	37 ±9	0,73	38 ±9	36 ±9	0,42	38 ±8	36 ±10	0,31
ЧСС на пятой минуте ортостаза	90 ±12	87 ±12	0,26	87 ±14	90 ±12	0,43	87 ±13	90 ±11	0,34	88 ±11	90 ±13	0,39

Примечания: «-» - аллель риска отсутствует; «+» - аллель риска присутствует.

** - значимость различий (p) определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с подсчетом F-критерия.*

Таким образом, наличие аллелей риска изучаемых полиморфных вариантов генов APOC3 и PON1, которые связаны с повышенным генетическим риском развития ССЗ за счет ингибирования липопротеинлипазы и снижения концентрации и устойчивости параоксоназы 1, было ассоциировано с более низкими значениями САД, ДАД и ПД в положении лежа, САД на 1-й и 5-й минутах ортостаза, а также увеличением ЧСС на 1-й мин ортостаза. Данные результаты можно объяснить повышением активности параоксоназы 1 на фоне сниженной устойчивости данного фермента, а также снижением выработки тромбксана A2, на фоне пониженного распада триглицеридов, что сказывается на реакции сосудистого тонуса у молодых здоровых лиц.

Резюме:

Показатели ОП в подгруппе молодых здоровых лиц, находились в пределах нормы, что подтверждает репрезентативность нашей выборки.

Была выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов АРОС3, PON1, AGT, AGTR1 и показателей регуляции СТ. Что касается генов РААС, то наиболее заметные отличия в изменениях гемодинамики, зафиксированные в первые три минуты ортостаза, были ассоциированы с наличием в генотипе полиморфизма А1666С А>С гена AGTR1, полиморфизма Т207М С>Т гена AGT [36].

Было установлено, что лица с наличием в генотипе аллелей риска полиморфизма А1666С А>С гена AGTR1, М268Т Т>С гена AGT, которые по литературным данным, определяют высокий риск развития гипертонии, имели более низкие значения ЧСС в положении лежа, повышение ПД и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, а также меньшие показатели САД и ДАД на 1-й минуте ортостаза. Полученные нами результаты, возможно, косвенно отражают лабильность СТ. Таким образом, при наличии в генотипе аллелей риска полиморфизма А1666С А>С гена AGTR1 и М268Т Т>С гена AGT отмечаются меньшие изменения показателей гемодинамики при выполнении ОП. Вероятно, что уже в молодом возрасте у здоровых лиц – носителей данных аллелей риска имеется некоторое снижение эластичности сосудистого русла, обусловленное изначально повышенным уровнем базального сосудистого тонуса, и, как следствие констатируется меньшая лабильность сосудистой стенки при проведении ОП.

Выявлены взаимосвязи показателей ОП и полиморфных вариантов генов PON1 и АРОС3, как известно участвующих в липидном обмене и антиоксидантной защите.

Более низкие показатели САД и ПД, зарегистрированные при проведении ОП у лиц с наличием аллеля риска полиморфизма L55M А>Т гена PON1, возможно, обусловлено большей активностью фермента параоксоназы в сыворотке крови при меньшей его концентрации, наблюдаемой при данной мутации [36].

Наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3 совпадает с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на 1-й минуте после подъема, что, вероятнее всего, можно объяснить снижением выработки тромбоксана А₂, на фоне пониженного распада триглицеридов, сказывающегося на реакции СТ молодых лиц [36].

У всех изучаемых вариантов полиморфизма «мутантные» аллели по данным литературы являются аллелями риска [55, 63, 101, 134]. В этой связи выявленные особенности изменения ЧСС и АД у носителей этих аллелей можно рассматривать с позиции кардиоваскулярного риска и считать показателями «предболезни» [36].

ГЛАВА IV. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У МОЛОДЫХ ЛИЦ

Психологические и вегетативные расстройства центральной нервной системы являются одними из факторов риска развития ССЗ, оказывая как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на сердечно-сосудистый прогноз и, в целом, на качество и продолжительность жизни [56, 151]. В то же время уже имеющаяся сердечно-сосудистая патология способна, в свою очередь, ухудшать проявления психовегетативного дисбаланса ЦНС, а также способствовать развитию когнитивной дисфункции [40].

В свете представленного, важность профилактики сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных с ней когнитивных нарушений не вызывает сомнений. Одним из современных методов решения этой задачи является выявление генетических факторов, определяющих повышенный риск развития ССЗ и когнитивной дисфункции, что дает возможность проведения первичной профилактики [5].

Вероятно, одним из факторов, влияющих на психовегетативный и когнитивный статус, может быть лабильность АД, в том числе и наследственно обусловленная [15]. Метаболизм липидов также играет не последнюю роль в возникновении когнитивных и психовегетативных нарушений [92]. Исходя из вышеописанного, очевидно, что исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в липидном обмене и регуляции АД, является перспективным и актуальным.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей результатов тестирования по оценке когнитивных функций и психовегетативных характеристик и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3 и PON1 у молодых лиц.

4.1 Взаимосвязь показателей когнитивных функций и полиморфизма - 455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3; L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1; T207M С>Т, M268Т Т>С гена АGТ; A1666СА>С гена АGTR1 у молодых лиц

При проведении однофакторного дисперсионного анализа были установлены достоверные взаимосвязи результатов когнитивных тестов молодых лиц в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов АРОС3, PON1, АGTR1.

По данным субтеста Векслера 7, лица с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3, имели более низкие, чем у лиц с отсутствием аллеля риска, показатели концентрации внимания, а также степень усвоения зрительно-двигательных навыков (табл. 8, рис. 6). По литературным данным, наличие аллеля риска данного полиморфного варианта связано с ингибированием липопротеинлипазы и, как следствие, с задержкой распада триглицеридов, повышением содержания их в крови [63, 64]. В свою очередь, стойкое или преходящее повышение уровня триглицеридов способно угнетать эндотелийзависимую вазодилатацию у здоровых лиц, что может быть ассоциировано с длительно сохраняющимся повышенным СТ, в том числе и сосудов головного мозга. Результатом этого, вероятно, может являться выявленное нами снижение показателей субтеста Векслера 7 у молодых лиц.

Таблица 8.

Результаты когнитивных тестов у молодых лиц в зависимости от отсутствия/наличия полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3, (M±SD)

Параметр	Полиморфизм -482 С>Т гена АРОС3		Значимость отличий, р
	Лица с генотипом СС (n=43)	Лица с генотипом СТ, ТТ (n=47)	
Субтест Векслера 7, баллы	65,47±10,09	60,38±10,77	0,02*

Субтест Векслера 5, баллы	10,81±1,85	10,34±1,84	0,22
Средняя концентрация внимания за 7 минут (проба Бурдона)	0,92±0,07	0,92±0,08	0,65
Скорость выполнения пробы, количество знаков в минуту (проба Бурдона)	170,27±27,3	161,5±31,39	0,16
Переключаемость внимания, условные единицы (проба Бурдона)	31,15±20,05	29±16,73	0,58
Точность выполнения пробы Бурдона, условные единицы	4,7±4,02	4,03±3,41	0,39

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

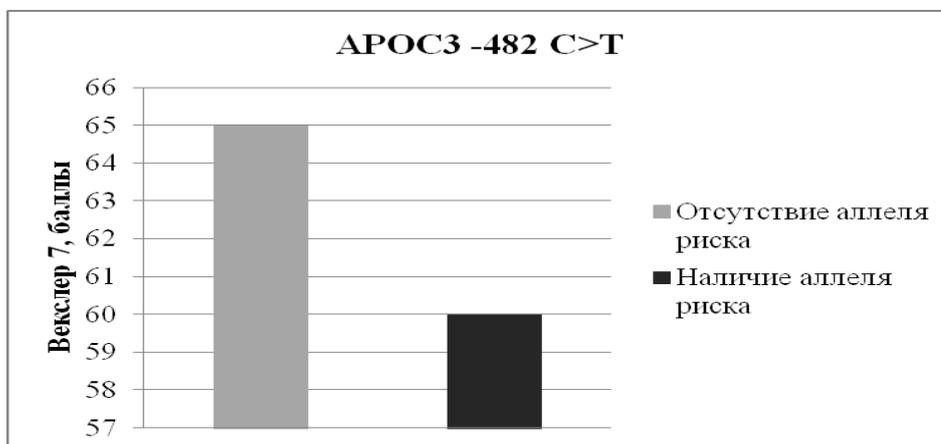


Рис. 6. Результаты субтеста Векслер 7 молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма -482 C>T гена APOC3.

Результаты когнитивных тестов молодых лиц не зависели от наличия в их генотипе полиморфизма -455 C>T гена APOC3.

Что касается генов антиоксидантной защиты, то были выявлены достоверные взаимосвязи показателей когнитивных тестов и изучаемых полиморфных вариантов гена PON1.

При наличии аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена PON1 также наблюдались более низкие показатели субтеста Векслера 7 (табл. 9, рис. 7). Данные результаты, вероятнее всего, можно объяснить понижением концентрации параоксоназы 1 в сыворотке крови, обусловленное данной мутацией, увеличением окислительного стресса, что, очевидно, в дальнейшем может вносить свой вклад в развитие когнитивной дисфункции.

Таблица 9.

Результаты когнитивных тестов молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма L55M A>T гена PON1, M±SD

Параметр	Полиморфизм L55M A>T гена PON1		Значимость отличий, p
	Лица с генотипом AA (n=47)	Лица с генотипом AT, TT (n=43)	
Векслер 7, баллы	64±11	60±9	0,04*
Векслер 5, баллы	10,8±1,85	10,3±1,85	0,19
Средняя концентрация внимания за 7 минут (проба Бурдона)	0,92±0,07	0,92±0,08	0,70
Скорость выполнения пробы Бурдона, количество знаков в мин.	163,09±32,47	168,54±26,36	0,38
Переключаемость внимания, условные единицы	29,36±18,09	30,76±18,75	0,72
Точность выполнения пробы, условные единицы	4,43±3,67	4,26±3,79	0,82

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

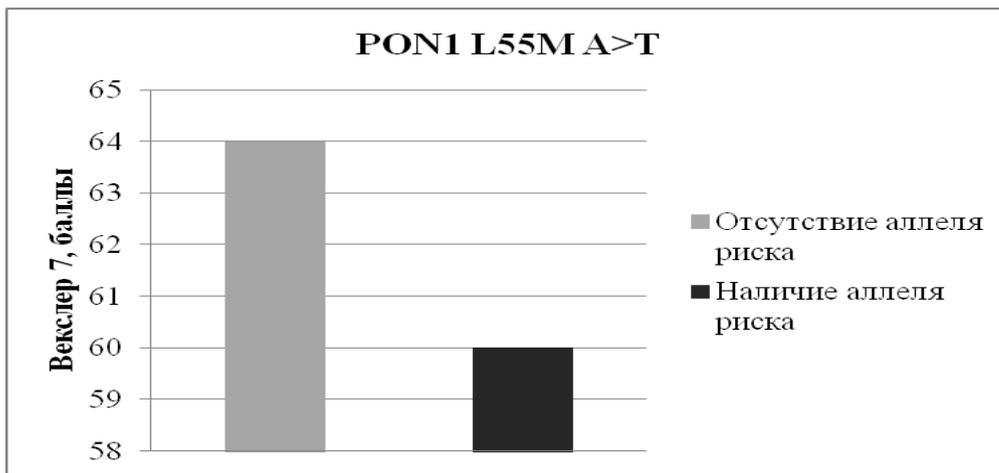


Рис. 7. Результаты субтеста Векслера 7 молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма L55M A>T гена PON1.

Аллель риска G полиморфизма Q192R A>G гена PON1 был связан с лучшими показателями концентрации внимания на 2-й, 4-й, 6-й минутах проведения корректурной пробы Бурдона (табл. 10).

По данным литературы, аллель G ассоциирован с повышенным кардиоваскулярным риском за счет низкой стабильности параоксоназы 1 и более быстрого ее расщепления [136]. Однако следует отметить, что в этом случае фермент имеет большую активность, хоть и меньшую стабильность. Вероятно, в молодом возрасте действие факторов, ускоряющих расщепление фермента, минимально. Молодые люди с наличием аллеля риска имеют достаточную концентрацию варианта параоксоназы 1, обладающего большей антиоксидантной способностью, в сыворотке крови, что может являться одной из причин, лежащих в основе положительного эффекта наличия аллеля G в генотипе на когнитивные функции. Однако нельзя исключить, что с течением времени, при увеличении количества факторов, способствующих более быстрому разрушению фермента, данное первоначальное сравнительное преимущество наличия аллеля G в генотипе может кардинально изменять свое значение. Возможно, что для когнитивных функций лиц старшего возраста, (в особенности страдающих АГ), наиболее благоприятен генотип AA, при котором стабильность фермента параоксоназы 1, максимальна. Данное предположение, несомненно, требует своего подтверждения в ходе специальных исследований.

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, p
	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

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

Были выявлены определенные взаимосвязи показателей когнитивных функций в зависимости от полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1. Наличие аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 было связано с лучшими результатами субтеста Векслера 7 (табл. 11, рис. 8). По данным литературы, аллель С определяет повышенную чувствительность рецепторов 1 типа к нормальному уровню ангиотензиногена, что может негативно сказываться на функции эндотелия [89]. Однако полученные нами данные свидетельствуют об обратном влиянии. Возможно, при повышении активности рецептора, по механизму обратной связи, происходит снижение выработки ангиотензина II, что, может опосредованно, через регуляцию СТ и функции эндотелия, предупреждать появление когнитивных нарушений.

Таблица 11.

Результаты когнитивных тестов молодых лиц в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, M±SD

Параметр	Полиморфизм A1666C A>C гена AGTR1		Значимость отличий, p
	Лица с генотипом AA (n=53)	Лица с генотипом AC, CC (n=37)	
Субтест Векслера 7, баллы	61±9	65±11	0,04*
Субтест Векслера 5, баллы	10,55±1,96	10,59±1,72	0,91
Средняя концентрация внимания за 7 минут (проба Бурдона)	0,91±0,09	0,93±0,05	0,14
Скорость выполнения пробы Бурдона, количество знаков в минуту	163,94±27,25	168,2±33,05	0,50
Переключаемость внимания, усл. ед.	31,05±17,57	28,57±19,5	0,53

Точность выполнения пробы Бурдона, усл. ед.	4,37±3,96	4,31±3,36	0,94
--	-----------	-----------	------

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

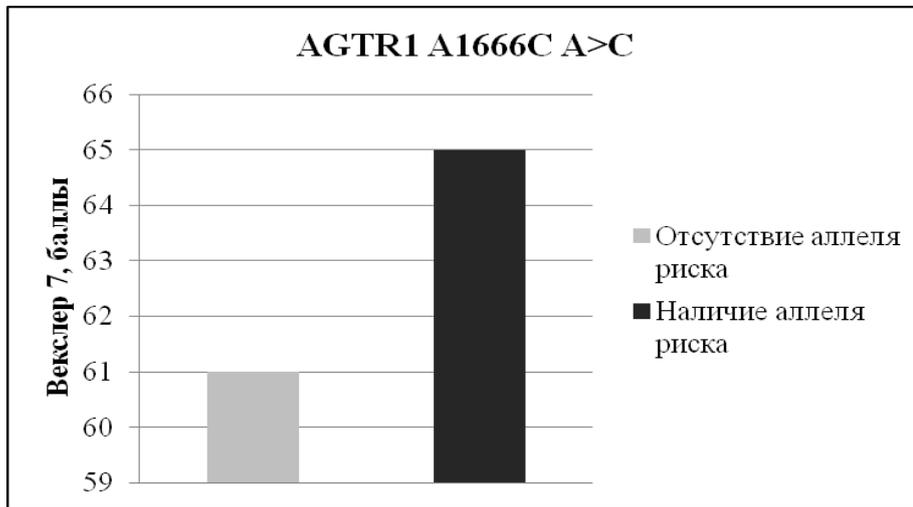


Рис. 8. Результаты субтеста Векслера 7 у молодых лиц в зависимости от полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1.

Достоверной взаимосвязи полиморфизма T207M C>T гена AGT, M268T T>C гена AGT с показателями когнитивных функций молодых лиц выявлено не было.

4.2 Взаимосвязь показателей психовегетативных характеристик и полиморфизма -455 C>T, -482 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1; T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666CA>C гена AGTR1 у молодых лиц

У молодых лиц психовегетативные изменения, панические атаки и повышенный уровень тревожности часто выявлялись одновременно. Такие расстройства встречались у 65,6%, 50% и 60% обследуемых, соответственно.

Тесную взаимосвязь между данными психовегетативными нарушениями подтверждают статистический (коэффициент Gamma колебался от 0,78 до 0,83) и клинический анализы. Частота указанных нарушений была выше по сравнению с описанными в литературе данными, касающихся общей популяции. Вероятно, это

может быть связано с особенностью контингента, а именно: молодой возраст обследуемых, а также с нарастанием в последние десятилетия частоты психологических расстройств [151].

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи наличия признаков вегетативных изменений, панических атак, а также уровня тревожности с полиморфными вариантами изученных генов (табл. 12, 13).

Таблица 12.

Взаимосвязь панических атак, уровня тревожности, наличия ВСД и полиморфных вариантов генов APOC3, PON1, AGT, AGTR1. Непараметрический корреляционный анализ, коэффициент корреляции Гамма

	APOC3 -482 C>T rs285411 7	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 ($p < 0,05$).

Таблица 13.

Взаимосвязь наличия панических атак, признаков вегетативных изменений, повышенного уровня тревожности у молодых лиц с отсутствием/наличием аллелей риска изучаемых полиморфных полиморфизма генов -482 С>Т гена АРОС3, L55M А>Т гена PON1, A1666C А>С AGTR1

Ген	АРОС3 -482 С>Т rs2854117		p*	PON1 L55M А>Т rs854560		p*	AGTR1 A1666C А>С rs5186		p*
	СС	СТ, ТТ		АА	АТ, ТТ		АА	АС, СС	
Наличие панических атак, %	38,4	61,5	0,08	46,1	53,9	0,16	57,5	42,5	0,5
Повышенный уровень тревожности, %	38,0	62,0	0,03*	48,00	52,0	0,17	64,0	36,0	0,01*
Наличие признаков вегетативных изменений (опросник Вейна), %	39,6	60,4	0,04*	41,7	58,3	0,01*	64,0	36,0	0,1

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

Было установлено, что у молодых лиц с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -482 С>Т (rs2854117) гена АРОС3 более часто выявлялись признаки вегетативных изменений, панические атаки и повышенный уровень тревожности. По данным литературы, наличие в генотипе аллеля риска -482Т гена АРОС3 играет важную роль в развитии атеросклероза, ИБС и метаболического синдрома, что объясняется повышенным уровнем триглицеридов, обусловленным мутацией гена АРОС3 [65, 66, 118, 119]. Полученные же в данной работе результаты показывают, что уже в молодом возрасте, еще до развития ССЗ, аллель риска Т полиморфизма -482 С>Т (rs2854117) гена АРОС3 связан с

нарушениями функционирования ЦНС. Учитывая тесные клинико-функциональные связи ЦНС и ССС, это может также способствовать в дальнейшем развитию кардиоваскулярной патологии [11].

При наличии в генотипе молодых лиц варианта L55M гена PON1 признаки вегетативных изменений наблюдались с большей частотой. Данный результат, вероятно, может быть обусловлен меньшей стабильностью фермента параоксоназы 1 в сыворотке крови, и, следовательно, снижением антиокислительных и антиатерогенных свойств данного фермента, что, в свою очередь, приводит к изменению функционирования нервной системы.

Мутации в генах РААС также могут негативно отражаться на эндотелиальной функции и сосудистом тоне. Это, в свою очередь, может способствовать появлению панических атак, признаков вегетативных изменений, повышению уровня тревожности [115].

Однако полученные результаты свидетельствуют об обратной зависимости психовегетативных изменений от изучаемых нами полиморфных вариантов генов РААС. Присутствие в генотипе молодых здоровых лиц аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C (rs5186) гена AGTR1 было связано с меньшей тревожностью. Молодые лица с аллелем А данного полиморфизма, наоборот, имели более высокий уровень тревожности.

Представляется, что у молодых при повышении активности рецептора происходит снижение выработки ангиотензина II (по механизму обратной связи), предупреждая появление психовегетативных нарушений.

С учётом установленных связей этих полиморфных вариантов с показателями ОП можно высказать ряд предположений:

- с одной стороны меньшая лабильность СТ, связанная с наличием этих аллелей риска в генотипе обследованных, может ухудшать адаптационные возможности ССС;
- с другой стороны упомянутая особенность СТ может способствовать большей стабильности церебрального кровотока.

Несомненно, данные положения требуют дальнейшего изучения и подтверждения, в том числе в исследованиях с определением уровня ангиотензина II в сыворотке крови.

Достоверная взаимосвязь полиморфизма T207M C>T и M268T T>C гена AGT с наличием психовегетативных нарушений отсутствовала.

Таким образом, панические атаки, повышенный уровень тревожности, признаки вегетативных изменений ассоциированы с наличием в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 C>T гена APOC3 и L55M A>T гена PON1, а также аллеля А полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1. Данная взаимосвязь может свидетельствовать о прямом или опосредованном влиянии на регуляцию СТ и психовегетативный статус полиморфизма генов, участвующих в обмене липидов и антиоксидантной защите у молодых лиц [36].

В ходе исследования был проведен однофакторный дисперсионный анализ взаимосвязей показателей АД, ЧСС и признаков вегетативных изменений, оцениваемых при помощи опросников и общеклинического обследования. Установление фактов повышенного уровня тревожности, панических атак и признаков вегетативных изменений было достоверно связано с результатами ОП. Лица с наличием признаков психовегетативных изменений имели более низкие показатели САД и ПД на протяжении всего периода проведения ОП. ЧСС при проведении пробы оставалась на более высоких значениях, что возможно объясняется компенсаторной реакцией на более низкое САД.

Полученные результаты позволяют расширить представление о роли изучаемых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1 в формировании лабильности сосудистого тонуса, которая, в свою очередь, сказывается на проявлении признаков вегетативных изменений и определяет их выраженность.

Резюме:

При проведении данной части диссертационного исследования, взаимосвязи когнитивных функций молодых лиц и полиморфизма -455 С>Т гена АРОС3, T207M С>Т гена АРТ, M268T T>C гена АРТ выявлено не было.

Худшие результаты субтеста Векслера 7 были ассоциированы с наличием в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3, аллеля Т полиморфизма L55M А>Т гена PON1. Лучшие же результаты имели лица с аллеля С полиморфизма A1666C А>С гена АРТ1 в генотипе. Лучшую концентрацию внимания при выполнении пробы Бурдона демонстрировали молодые лица с наличием в генотипе аллель G полиморфизма Q192R А>G гена PON1.

Не следует говорить о непосредственном влиянии данных полиморфных вариантов на когнитивные функции, а вот рассматривать их в качестве показателей, способствующих проявлению когнитивного дисбаланса, представляется вполне допустимым.

В ходе исследования была показана взаимосвязь наличия психовегетативных изменений и аллелей риска полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3 и L55M А>Т гена PON1, а также аллеля А полиморфизма A1666C А>С гена АРТ1. Присутствие данных аллелей в генотипе молодых лиц было ассоциировано с более частой встречаемостью панических атак, повышенным уровнем тревожности, а также наличием признаков вегетативных изменений.

Итак, полученные результаты свидетельствуют, что изучаемые в настоящем исследовании полиморфные варианты генов, ассоциированные с нарушениями липидного обмена, антиоксидантной защиты и регуляции АД, могут вносить свой вклад в развитие когнитивной дисфункции и психовегетативных изменений.

ГЛАВА V. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГУЛЯЦИИ
СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ,
АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У
ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

На сегодняшний день в литературе имеется немало работ, посвященных изучению роли полиморфизма генов РААС у пациентов с эссенциальной гипертонией. Показано, что аллели риска генов AGT, AGTR1 ассоциированы с более частым развитием АГ [28, 60, 141]. Следует отметить, что в основном эти работы касались связей полиморфизма генов с уровнем АД и величиной ЧСС, а при их проведении исследователи, как правило, использовали показатели суточного мониторирования АД. Применение у пациентов с АГ ОП и исследование связей ее показателей с полиморфизмом M268T T>C; T207M C>T гена AGT, A1666C A>C гена AGTR1, очевидно, позволило бы более детально оценить значение изучаемых полиморфных вариантов в регуляции сосудистого тонуса, имеющую, безусловно, немаловажное значение, как в развитии, так и в прогрессировании ССЗ [11, 46]. Как известно, нарушение регуляции СТ может быть как одной из причин развития гипертонии, так и проявлением уже имеющейся АГ. Изучение влияния полиморфных вариантов генов, участвующих в регуляции СТ, позволит расширить представление о природе его формирования, а также быть полезным в плане оценки риска развития гипертонии относительно здоровых лиц с наличием факторов риска.

Что касается генов, принимающих участие в липидном обмене и антиоксидантной защите, в отличие от полиморфизма генов РААС, их значение в развитии и прогрессировании АГ в настоящее время остается практически не изученным.

Учитывая установленные ранее связи полиморфизма как генов РААС, так и генов, участвующих в липидном обмене (-455 C>T, -482 C>T гена APOC3, L55M A>T, Q192R A>G гена PON1) с показателями гемодинамики при проведении ОП

у молодых относительно здоровых лиц, представляется актуальным и своевременным поиск подобных связей и у пациентов с АГ, что может расширить представления о возможных генетических предикторах развития этого заболевания.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей показателей регуляции СТ и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3 и PON1 у пациентов с АГ. Также будет проведен сравнительный анализ результатов ОП двух, изучаемых нами групп пациентов в зависимости от полиморфных вариантов генов РААС, липидного обмена и антиоксидантной защиты.

5.1 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм M268T T>C; T207M C>T гена AGT, A1666C A>C гена AGTR1 у пациентов с эссенциальной гипертонией

Во время проведения ОП среди группы пациентов с наличием АГ все исследованные показатели гемодинамики были в нормальном диапазоне. При анализе зависимости показателей ОП от характера получаемой пациентами антигипертензивной терапии было установлено, что у пациентов, принимающих бета-блокаторы, наблюдалось достоверно меньшее изменение ЧСС при проведении ОП. Статистически достоверной ассоциации приема бета-блокаторов и ЧСС в положении лежа выявлено не было.

У большинства обследуемых пациентов на 1-й минуте ортостаза наблюдалось увеличение ЧСС, повышение ДАД, на 5-й – некоторое урежение ЧСС (табл. 14, рис. 9). Следует отметить, что средние значения САД и ПД у пациентов с АГ во время проведения ОП мало изменялись. Возможно, это объясняется изначально повышенным при артериальной гипертонии СТ. При проведении сравнительного анализа средних значений АД и ЧСС во время проведения ОП у молодых лиц и у пациентов с АГ выявлены достоверные

отличия по данным показателям. Так пациенты с гипертонией имели более высокие показатели АД и ЧСС на протяжении всего периода проведения ОП.

Таблица 14.

Средние показатели АД и ЧСС во время проведения ОП у пациентов с эссенциальной гипертонией, $M \pm SD$

Параметр	Положение лежа	1-я минута ортостаза	5-я минута ортостаза
Систолическое АД, мм рт.ст.	134±11	135±17	135±14
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83±12	88±10	87±13
ПД, мм рт.ст.	52±12	48±16	48±15
ЧСС, мм рт.ст.	70±10	78±10	76±10

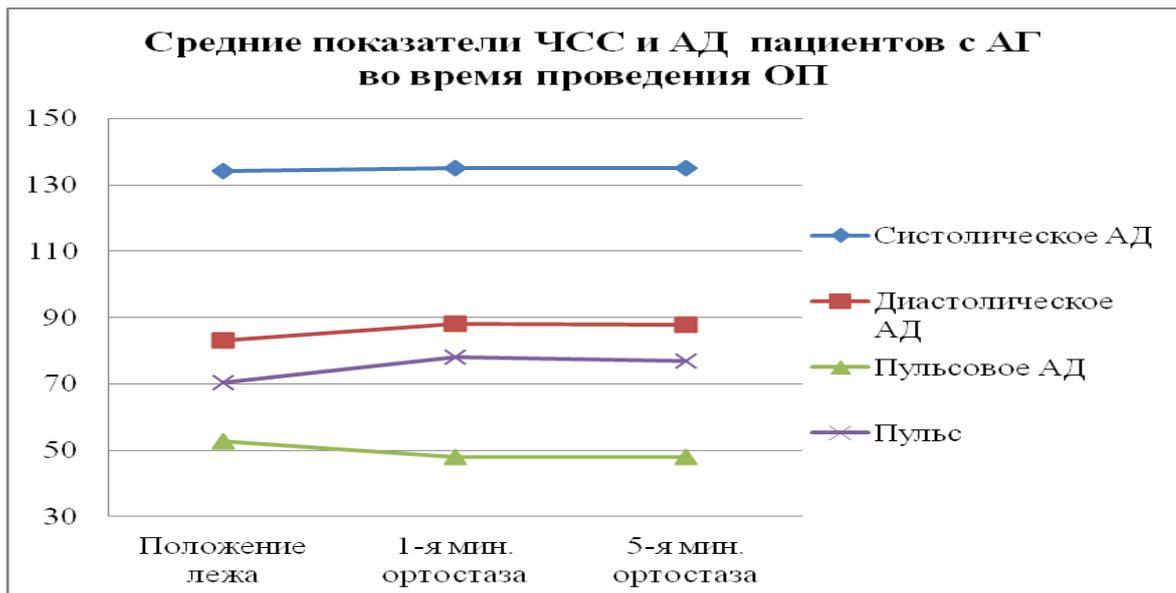


Рис. 9. Средние показатели АД и ЧСС во время проведения ОП у пациентов с эссенциальной гипертонией

Как при однофакторном, так и двухфакторном анализе, отмечены определенные взаимосвязи между показателями ЧСС и АД и полиморфизмом A1666C A>C гена AGTR1 [36]. Было установлено, что лица с наличием аллеля риска имели более выраженное снижение ДАД на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й минутах после перехода в вертикальное положение по отношению к ДАД в положении

лежа (табл. 15). Наглядно изменение ДАД по минутам представлено на рисунке 10.

Таблица 15.

Показатели ортостатической пробы пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, M±SD

Показатели ортостатической пробы	AGTR1 A1666C A>C rs5186		P*
	Отсутствие аллеля риска	Присутствие аллеля риска	
Аллель риска			
САД лежа, мм рт.ст.	133±11	134±14	0,94
ДАД лежа, мм рт.ст.	81±10	87±14	0,18
ПД лежа, мм рт.ст.	55±12	47±10	0,04*
ЧСС лежа, ударов в мин.	72±11	65±7	0,04*
САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	137±17	130±16	0,27
ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	88±10	86±10	0,55
ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	50±17	43±13	0,30
ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	80±9	74±9	0,04*
Разность САД лежа и САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	3,7±15	-4±14	0,19
Разность ДАД лежа и ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	7,8±8	-0,8±13	0,03*
Разность ПД лежа и ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-5±18	-3±16	0,77
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	8±11	8,7±6	0,85
САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	139±17	134±13	0,41
ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	89±11	86±10	0,53
ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	50±17	47±14	0,69
ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	78±10	72±7	0,12
Разность САД лежа и САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5,5±15	0±11	0,32
Разность ДАД лежа и ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,4±8	-0,4±12	0,02*
Разность ПД лежа и ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-5,5±18	0,4±17	0,40

Разность ЧСС лежа и ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	5±18	6,5±17	0,69
САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	137±16	130±13	0,20
ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	89±14	84±11	0,33
ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	48±16	46±15	0,66
ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	79±9	73±8	0,04*
Разность САД лежа и САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	3,7±14	-4,1±10	0,13
Разность ДАД лежа и ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8±11	-3±14	0,02*
Разность ПД лежа и ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-6±18	-1±18	0,43
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	6±10	7±5	0,76
САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	136±16	134±19	0,72
ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	86±10	83±10	0,48
ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	50±13	50±21	0,88
ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	78±10	72±7	0,12
Разность САД лежа и САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	3±13	0,3±12	0,59
Разность ДАД лежа и ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5±6	-3±15	0,03*
Разность ПД лежа и ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-62±28	-48±26	0,19
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	5±10	7±3	0,65
САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	137±14	129±13	0,14
ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	89±14	83±10	0,26
ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	49±16	45±14	0,57
ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	78±11	73±8	0,16
Разность САД лежа и САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	3±14	-4±17	0,04*
Разность ДАД лежа и ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,9±12	-3,3±14	0,02*
Разность ПД лежа и ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-6±20	-1±17	0,52
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	5±12	7±3	0,70

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

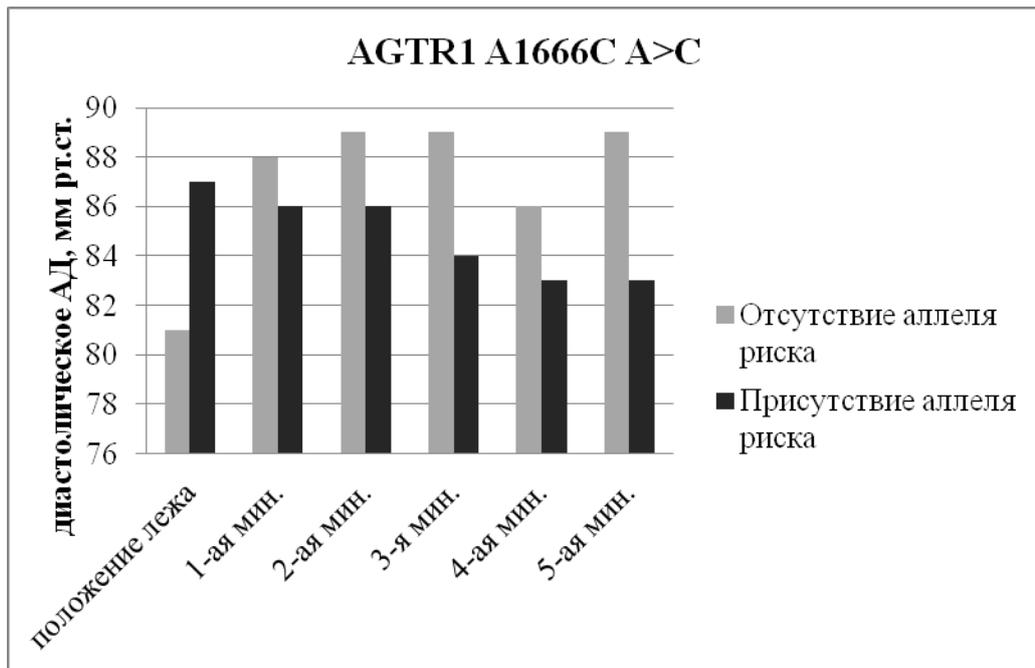


Рис. 10. Динамика диастолического АД пациентов с эссенциальной гипертензией во время проведения ортостатической пробы в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1

Меньшие изменения ДАД при наличии аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, способствующего большей чувствительности рецепторов к ангиотензину, можно объяснить меньшей лабильностью сосудистой стенки на фоне увеличения базального тонуса сосудов и, соответственно, меньшей реактивностью сосудистого русла. Полученные данные согласуются и с ранее представленными результатами, касающимися изучения ассоциаций этого же полиморфизма с показателями СТ и у молодых, относительно здоровых лиц, что подтверждает наше предположение о том, что определение аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 может быть полезным в качестве предиктора развития АГ.

Наличие аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 также было ассоциировано с более низкими показателями ЧСС в положении лежа, а также ЧСС на 1-й и 3-й минутах ортостаза (рис. 11) [36].

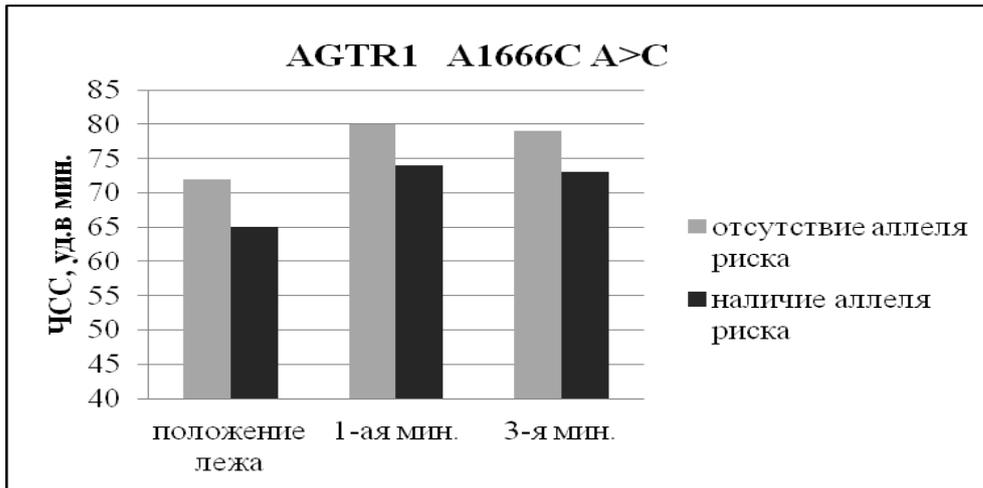


Рис. 11. Показатели ЧСС у пациентов с гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1.

Следует отметить, что выявленные изменения ЧСС у пациентов с АГ согласуются с показателями ЧСС молодых лиц, в генотипе которых присутствует данный полиморфизм, а именно, при проведении ОП также наблюдались более низкие показатели ЧСС в положении лежа (рис. 12). Данные результаты подтверждают важность определения данного полиморфного варианта у здоровых лиц, с целью проведения ранних профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития АГ.

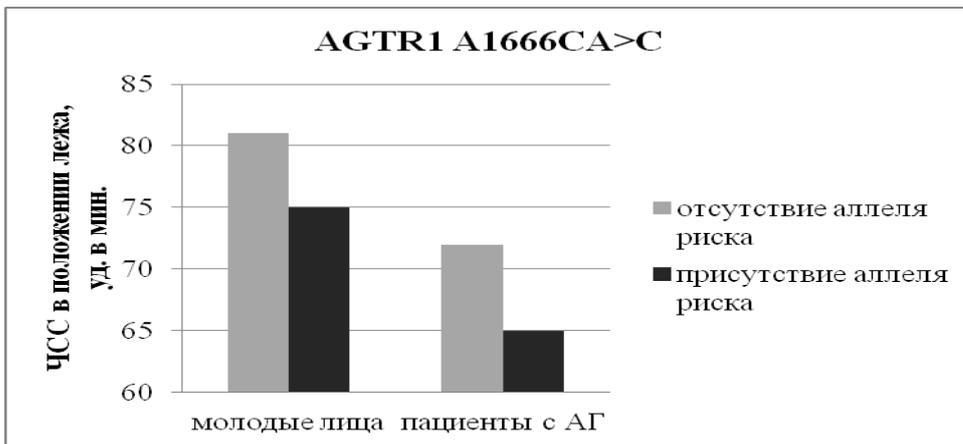


Рис. 12. Показатели ЧСС молодых лиц и пациентов с АГ в положении лежа в зависимости от наличия/отсутствия аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1.

Кроме того, у лиц с наличием аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 наблюдались более низкие показатели ПД в положении лежа, меньшее

нарастание САД к 5-й минуте по сравнению с лицами, в генотипе которых аллель риска отсутствует. Данные результаты, вероятнее всего, могут быть объяснены возможным снижением уровня ангиотензина при повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов на фоне этой мутации, и, соответственно, меньшим влиянием ангиотензина на симпатoadреналовую систему, тенденцией к более низким показателям ДАД и ЧСС [36].

Относительно неожиданный результат касался и гена AGT. Лица с наличием аллеля риска полиморфизма M268T T>C (rs699) в генотипе, обуславливающего большую экспрессию ангиотензиногена, при проведении ОП имели более низкое САД на 1-й и 2-й минутах после подъема, меньший прирост САД к концу 1-й и 2-й минут, а также более низкие значения ДАД на 1-й минуте, ПД на 2-й минуте ортостаза. Кроме того, были выявлены более низкие значения САД на 3-й минуте ортостаза. Также определено меньшее нарастание САД на 4-й минуте после подъема по отношению к величине данного показателя в положении лежа. Лица с наличием аллеля риска также имели более высокую разность ПД на 2-й минуте и лежа (табл. 16). Полученные данные можно объяснить понижением чувствительности рецепторов к повышенному уровню ангиотензиногена, характерного для этой мутации.

Таблица 16.

Показатели ортостатической пробы пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма M268T T>C гена AGT, M \pm SD

Показатели ортостатической пробы	AGT M268T T>C rs699		P
	Отсутствие аллеля риска	Присутствие аллеля риска	
САД лежа, мм рт.ст.	140 \pm 8,12	133,18 \pm 12,29	0,29
ДАД лежа, мм рт.ст.	87,75 \pm 7,41	82,3 \pm 12,6	0,40
ПД лежа, мм рт.ст.	52,25 \pm 12,28	52,89 \pm 13,12	0,92
ЧСС лежа, ударов в мин.	76,5 \pm 9,61	69,63 \pm 10,91	0,24

САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	156±21	132±14	0,01*
ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	96±4	86±10	0,04*
ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	60,5±23,87	46,33±14,46	0,1
ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	81,75±5,9	78,33±10,65	0,53
Разность САД лежа и САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	16,5±19	-1±13	0,02*
Разность ДАД лежа и ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,25±7,8	4,56±11,36	0,53
Разность ПД лежа и ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,25±18,06	-6,56±17,11	0,11
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	5,25±4,27	8,69±10,84	0,54
САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	156±16	135±14	0,01*
ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	93,75±10,21	87,85±11,21	0,32
ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	62,75±23	47,19±14	0,04*
ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	80±7,44	75,48±10,34	0,41
Разность САД лежа и САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	16,5±13	1,85±13	0,04*
Разность ДАД лежа и ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	6±11,34	5,56±10,61	0,93
Разность ПД лежа и ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	10,5±18,12	-5,7±17,45	0,04*
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	3,5±3	5,85±9,73	0,63
САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	148±14	133±14	0,04*
ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	89±15	87±13	0,78
ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	59±24	46±13	0,12
ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	79±9	73±8	0,59
Разность САД лежа и САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,5±11	0,1±13	0,25
Разность ДАД лежа и ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,1±11	-3,1±14	0,64
Разность ПД лежа и ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	7±19	-6,6±18	0,17
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	3,5±3	7,6±9	0,41
САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	152±10	133±16	0,03*
ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	86±14	85±9	0,85
ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	65±22	48±13	0,03*

ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	81±10	75±9	0,26
Разность САД лежа и САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	12±5	0,6±13	0,04*
Разность ДАД лежа и ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5,4±7	-3,5±15	0,46
Разность ПД лежа и ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-45±20	-59±28	0,34
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	5±3	6±9	0,85
САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	145±9	133±14	0,11
ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	86±13	88±14	0,82
ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	59±20	46±14	0,13
ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	81,25±5,62	76,3±11,36	0,4
Разность САД лежа и САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5,75±5,56	0,22±13,74	0,43
Разность ДАД лежа и ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-1,25±12,73	5,89±14,34	0,35
Разность ПД лежа и ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	7±15,71	-6,18±19,81	0,21
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	4,75±4,19	6,67±11,41	0,74

*Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.*

Необходимо отметить, что подобная тенденция изменения САД и на 1-й минуте ортостаза у пациентов с АГ была сходна с таковой среди молодых лиц (рис. 13). Вероятно, полученные данные можно объяснить понижением чувствительности рецепторов к повышенному уровню ангиотензиногена, обусловленным данной мутацией и, следовательно, меньшей реактивностью сосудистой стенки к нейрогуморальным воздействиям.

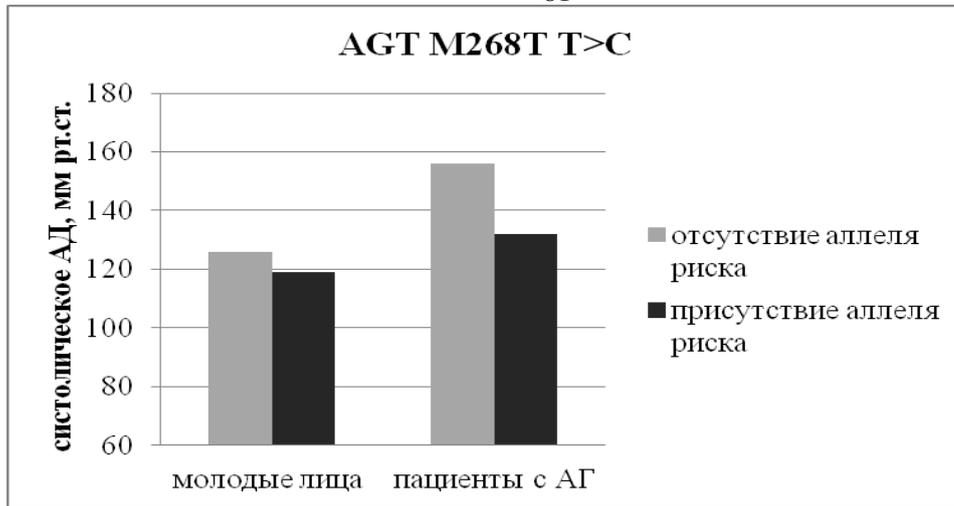


Рис. 13. Показатели систолического АД молодых лиц и пациентов с АГ на первой минуте ортостаза в зависимости от наличия/отсутствия аллеля риска С полиморфизма М268Т Т>С гена АГТ.

Полиморфизм Т207М С>Т гена АГТ не оказал значимого влияния на результаты ОП.

Итак, установленные закономерности позволяют рассматривать определение аллелей риска полиморфизма М268Т Т>С гена АГТ и А1666С А>С гена АГТR1 в качестве маркера развития АГ.

5.2 Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм -455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3, L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1 у пациентов с эссенциальной гипертонией

Были установлены достоверные отличия показателей регуляции СТ в зависимости от полиморфизма -455 С>Т гена АРОС3.

Присутствие в генотипе аллеля риска Т полиморфизма АРОС3 -455 С>Т (rs2854116), способствующего усилению ингибирования липопротеинлипазы, было ассоциировано с более высоким ДАД в положении лежа и на 1-й минуте после подъема (табл. 17, рис. 14). Наблюдалось меньшее нарастание ЧСС к концу 1-й минуты ортостаза.

Показатели ортостатической пробы пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма -455 C>T гена

АРОСЗ, М±SD

Показатели ортостатической пробы	АРОСЗ -455 C>T rs2854116		P
	Отсутствие аллеля риска (16%)	Присутствие аллеля риска (84%)	
САД лежа, мм рт.ст.	128,4±19,17	135,15±10,26	0,25
ДАД лежа, мм рт.ст.	72,8±9,26	84,96±11,73	0,03*
ПД лежа, мм рт.ст.	55,6±11,06	52,27±13,25	0,60
ЧСС лежа, ударов в мин.	68±12,41	71±10,73	0,58
САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	129±20,09	136,42±17	0,39
ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	9,6±8,65	89,65±9,93	0,04*
ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	49,4±12,38	47,92±17	0,85
ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	83,2±12,97	77,92±9,6	0,29
Разность САД лежа и САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	0,6±20,45	1,27±14,72	0,93
Разность ДАД лежа и ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	6,8±7,67	4,69±11,54	0,69
Разность ПД лежа и ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-6,2±13,39	-4,35±18,57	0,83
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	15,2±12,97	6,84±9,29	0,04*
САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	138,8±19,77	137,62±16,02	0,88
ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	81,2±9,68	90,04±10,95	0,10
ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	57,6±12,76	47,58±16,39	0,20
ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	77±12,9	75,88±9,71	0,82
Разность САД лежа и САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	10,4±18,23	2,46±13,41	0,26
Разность ДАД лежа и ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,4±6,77	5,08±11,11	0,52
Разность ПД лежа и ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	2±11,85	-4,69±19,04	0,45
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	9±10,75	4,88±8,89	0,36
САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	134,2±20,07	135,5±14,78	0,86

ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	78,8±7,4	89,19±13,73	0,11
ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	56,2±14,55	46,31±15,31	0,20
ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	78,8±12,19	77,35±9,32	0,76
Разность САД лежа и САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5,8±19,1	0,35±12,45	0,41
Разность ДАД лежа и ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	6±8,03	4,23±14,45	0,79
Разность ПД лежа и ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	0,6±12,6	-5,96±19,66	0,48
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	10,8±11,78	6,35±8,54	0,32
САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	131,2±26,85	137,15±14,91	0,48
ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	80±11,07	86,65±9,92	0,18
ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	51,2±18,38	50,12±15,76	0,89
ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	78,213,27	76,23±9,43	0,69
Разность САД лежа и САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	2,8±24,2	2±10,54	0,90
Разность ДАД лежа и ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	7,2±10,35	1,69±11,14	0,31
Разность ПД лежа и ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-55±18,72	-58,23±29,68	0,81
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	10,2±11,76	5,23±8,49	0,26
САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	133,8±23,32	135,23±12,41	0,84
ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	81,2±10,83	89,26±14,1	0,23
ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	52,6±17,62	47,19±15,65	0,49
ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	79,6±13,94	76,42±10,42	0,55
Разность САД лежа и САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	5,4±18,94	0,08±11,93	0,41
Разность ДАД лежа и ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	8,4±6,02	4,31±15,22	0,56
Разность ПД лежа и ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	-3±17,11	-5,08±20,38	0,83
Разность ЧСС лежа и ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	11,6±11,8	5,42±10,45	0,24

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

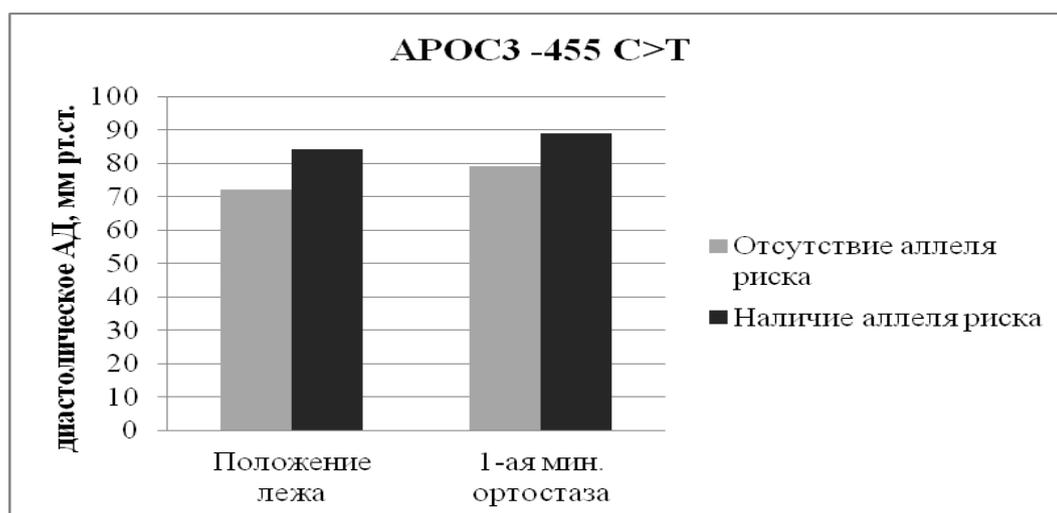


Рис. 14. Показатели диастолического АД в положение лежа и на первой минуте ортостаза у пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма -455 C>T гена АРОС3.

Полиморфизм -482 C>T гена АРОС3 значимого влияния на результаты ОП не оказал (табл. 18).

Таблица 18.

Показатели ортостатической пробы пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от отсутствия/наличия аллеля риска полиморфизма -482 C>T гена АРОС3, М±SD

Показатели ортостатической пробы	АРОС3 -482 C>T		P*
	Отсутствие аллеля риска (16%)	Присутствие аллеля риска (84%)	
САД лежа, мм рт.ст.	134,7±9,22	133,3±14,27	0,74
ДАД лежа, мм рт.ст.	82,3±9,57	83,9±14,97	0,72
ПД лежа, мм рт.ст.	52,4±8,33	53,29±17,12	0,85
ЧСС лежа, ударов в мин.	70,3±12,42	70,7±12,44	0,92
САД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	137,6±16,81	132,3±18,32	0,41
ДАД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	89,1±9,56	86,7±11,37	0,52
ПД на 1-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	50,3±17,42	45,6±14,73	0,42
ЧСС на 1-й минуте ортостаза, ударов в мин.	77,2±9,76	80,6±10,67	0,36
САД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	140,6±16,03	134,4±16,56	0,29

ДАД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	87,8±7,99	89,6±14,3	0,67
ПД на 2-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	52,8±16,27	44,8±15,33	0,17
ЧСС на 2-й минуте ортостаза, ударов в мин.	73,4±9,17	79,4±10,4	0,09
САД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	137,7±14,38	132,4±16,08	0,34
ДАД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	85,2±8,81	90,4±17,4	0,29
ПД на 3-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	52,8±16,66	42±12,46	0,06
ЧСС на 3-й минуте ортостаза, ударов в мин.	75,8±9,53	79,7±9,6	0,26
САД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	138,1±14,07	133,9±20,17	0,51
ДАД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	84,4±7,91	87,1±12,65	0,47
ПД на 4-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	53,1±15,64	46,9±16,05	0,28
ЧСС на 4-й минуте ортостаза, ударов в мин.	74,6±9,68	78,9±10,04	0,24
САД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	138,5±11,36	130,7±16,4	0,12
ДАД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	87,2±16,01	88,9±11,06	0,75
ПД на 5-й минуте ортостаза, мм рт.ст.	53,2±16,58	41,9±12,73	0,06
ЧСС на 5-й минуте ортостаза, ударов в мин.	73,5±9,82	81,1±10,94	0,06

*Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.*

Изучаемые нами полиморфные варианты гена PON1 также не показали достоверной взаимосвязи с результатами ОП пациентов с АГ. Вероятнее всего, это можно объяснить выбранными нами критериями включения и исключения для участия в исследовании. Возможно, наличие контролируемой АГ, отсутствие хронической сердечной недостаточности и ИБС, исключение негативного влияния курения у пациентов с наличием аллелей риска гена PON1, играет протективную роль в отношении стабильности и активности фермента параоксоназы 1 и не отражается на результатах ОП. Это, в свою очередь, подтверждает важность ген-средовых взаимодействий.

Помимо изучения зависимости показателей ОП от полиморфизма генов-кандидатов ССЗ, был проведен корреляционный анализ между возрастом развития АГ и полиморфными вариантами AGT, AGTR1, APOC3, PON1, в результате которого выявлена взаимосвязь возраста начала АГ и полиморфизмом

A1666C A>C гена AGTR1. Установлено, что у лиц с наличием в генотипе данного полиморфного варианта развитие АГ наблюдалось в более раннем возрасте, по сравнению с пациентами, в генотипе которых данный вариант отсутствовал (табл. 19).

Таблица 19.

Возраст развития АГ в зависимости от полиморфизма генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1

	APOC3 -455 C>T	APOC3 -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	-0,032787	-0,287037	-0,028037	-0,183099	0,124378	0,166667	0,389500*

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

Резюме:

Наличие в генотипе пациентов с АГ аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 было ассоциировано с более низкими показателями ЧСС в положении лежа, а также на 1-й и 3-й минутах ортостаза; более низким показателям ПД в положение лежа; меньшим приростом ДАД к 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й минутам ортостаза по отношению к значениям ДАД в положении лежа. Кроме того, установлено, что наличие в генотипе данного полиморфного варианта связано с более ранним развитием АГ.

Присутствие в генотипе аллеля риска С полиморфизма M268T T>C гена AGT было связано с меньшими показателями САД на 1-й, 2-й минутах; ДАД на 1-й минуте; ПД на 2-й минуте; САД на 3-й минуте; большей разностью ПД на 2-й минуте по сравнению с ПД в положении лежа.

У лиц с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -455 C>T гена APOC3 наблюдались более высокое ДАД в положении лежа и на 1-й минуте; меньшее нарастание ЧСС к 1-й минуте, по сравнению с ЧСС в положение лежа [36].

Полученные нами результаты, могут объясняться наличием изначально повышенного СТ, обусловленного в том числе наличием в генотипе изучаемых полиморфных вариантов генов РААС. Это, в свою очередь, объясняет меньшую реакцию ЧСС, а также меньшие показатели САД и ДАД при проведении ОП.

При проведении сравнительного анализа результатов ОП пациентов с АГ и молодых лиц в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3, PON1, были выявлены сопоставимые результаты. Так молодые лица и пациенты с АГ имели достоверно более низкие показатели ЧСС в положении лежа при наличии в генотипе полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, а также меньшие значения САД и ДАД на первой минуте ортостаза при присутствии аллеля риска С полиморфизма M268T T>C гена AGT. Установленные результаты могут объясняться, в том числе, меньшей реактивностью сосудистой стенки к нейрогуморальным воздействиям на фоне увеличения базального тонуса сосудов, при наличии в генотипе аллелей риска данных полиморфных вариантов. Полученные данные также подтверждают важность определения полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT у здоровых лиц, с целью проведения ранних профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития АГ.

При проведении сравнительного анализа результатов ОП пациентов с АГ и молодых лиц в зависимости от полиморфизма генов APOC3 и PON1 сопоставимых результатов получено не было. Это свидетельствует о меньшей роли генов липидного обмена и антиоксидантной защиты в формировании СТ и развитии АГ.

Таким образом, наиболее «полезными» в плане определения генетического риска развития АГ являются аллели риска полиморфных вариантов A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT. Кроме того, наличие в генотипе аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 связано с более ранним развитием АГ.

ГЛАВА VI. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Проблема когнитивных и психовегетативных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией несомненно остается актуальной в связи с влиянием данных расстройств на качество жизни пациентов. Кроме того, психологические и вегетативные расстройства способны оказать отрицательное воздействие на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [56, 147, 152]. В этой связи является важным не только раннее выявление подобных расстройств, но и профилактика их развития. Одним из направлений в этом контексте может быть идентификация полиморфных вариантов, ассоциированных с высоким риском развития как АГ, так и связанных с ее развитием когнитивных и психовегетативных нарушений [36].

Учитывая выявленные нами ранее взаимосвязи показателей психовегетативных характеристик и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3, актуальным может быть поиск подобных связей и у пациентов с АГ. Выявленные изменения, вероятно, могут способствовать расширению представлений о возможных генетических предикторах развития данных нарушений.

В данной главе будут отображены результаты анализа взаимосвязей показателей когнитивных, психовегетативных характеристик и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, APOC3 и PON1 у пациентов с АГ. Также будут приведены результаты сравнительного анализа показателей когнитивных тестов, психовегетативных характеристик у пациентов с АГ и молодых лиц в зависимости от изучаемых нами полиморфных вариантов генов РААС и липидного обмена.

6.1 Взаимосвязь показателей когнитивных функций и полиморфизма -455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3; L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1; T207M С>Т, M268T Т>С гена АGТ; A1666CA>С гена АGТR1

По результатам однофакторного дисперсионного анализа были выявлены достоверные взаимосвязи показателей когнитивных тестов пациентов с эссенциальной гипертонией в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов АРОС3, PON1, АGТ.

При анализе результатов когнитивных тестов у лиц с наличием аллеля риска Т полиморфизма -455 С>Т гена АРОС3 были получены несколько противоречивые результаты. С одной стороны, присутствие аллеля риска в генотипе было ассоциировано с меньшими показателями субтеста Векслера 7. С другой стороны, этот же аллель риска был связан с более высокой концентрацией внимания на 5 и 7 минутах выполнения пробы Бурдона (табл. 20). Вероятно, причиной данных расхождений явилось значимое ограничение, заключающееся в малом количестве пациентов, носителей дикого аллеля.

Таблица 20.

Показатели субтеста Векслера 7, субтеста Векслера 5, концентрации внимания при проведении пробы Бурдона у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма -455 С>Т гена АРОС3, М±SD

Параметр	Полиморфизм -455 С>Т гена АРОС3		Значимость отличий, р*
	Лица с генотипом СС (16%)	Лица с генотипом СТ, ТТ (84%)	
Векслер 7, баллы	57±13,95	44,35±13,2	0,04*
Векслер 5, баллы	7,6±4,1	8,46±1,77	0,44
Концентрация внимания на 1-й минуте, (проба Бурдона)	0,76±0,29	0,77±0,22	0,88

Концентрация внимания на 2-й минуте, (проба Бурдона)	0,9±0,12	0,86±0,19	0,65
Концентрация внимания на 3-й минуте, (проба Бурдона)	0,89±0,17	0,91±0,09	0,71
Концентрация внимания на 4-й минуте, (проба Бурдона)	0,88±0,17	0,91±0,12	0,65
Концентрация внимания на 5-й минуте, (проба Бурдона)	0,85±0,17	0,94±0,07	0,04*
Концентрация внимания на 6-й минуте, (проба Бурдона)	0,86±0,12	0,9±0,1	0,48
Концентрация внимания на 7-й минуте, (проба Бурдона)	0,77±0,25	0,91±0,12	0,04*

*Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.*

Полиморфизм -482С>Т гена АРОС3 также показал достоверную ассоциацию с показателями субтеста Векслера 7. Лица с наличием аллеля риска данного полиморфного варианта, ассоциированного с повышенным генетическим риском развития атеросклероза, имели лучшие показатели теста (рис. 15). Следует отметить, что в исследование включались пациенты с АГ, но без клинических проявлений атеросклероза, и, таким образом, именно в этой когорте обследованных было отмечено «положительное» значение аллеля риска развития атеросклероза в функционировании ЦНС.

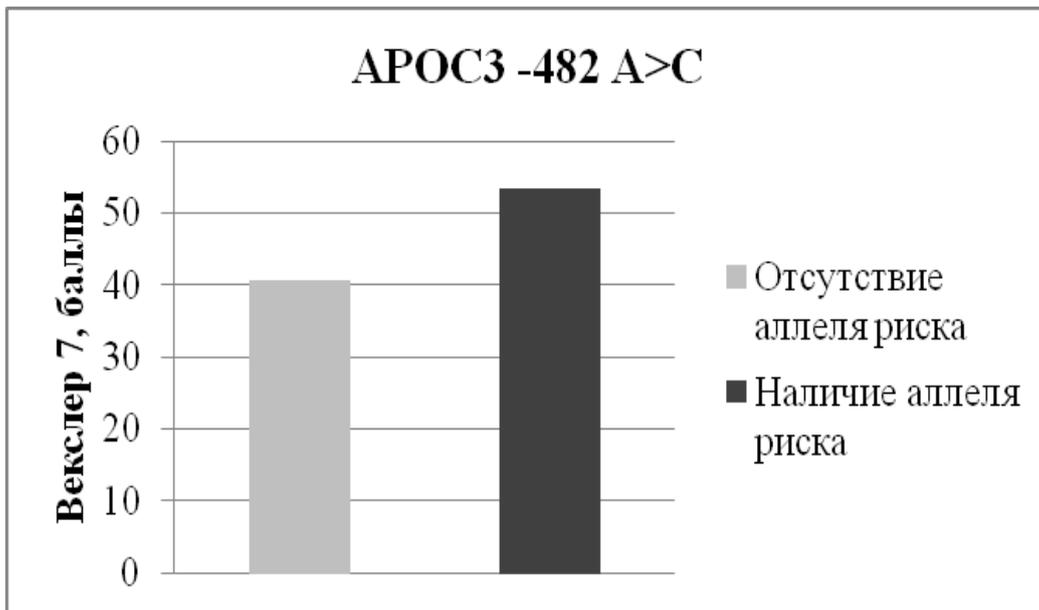


Рис. 15. Результаты субтеста Векслера 7 у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма -482 С>Т гена АРОС3.

По результатам корректурной пробы Бурдона гипертоники с наличием аллеля риска полиморфизма Q192R A>G гена PON1 имели лучшие показатели концентрации внимания на 4-й, 5-й и 7-й минутах проведения проб, средней концентрации внимания, а также переключаемости внимания (табл. 19, рис. 16). Стоит отметить, что полученные результаты согласуются с показателями концентрации внимания молодых лиц. В связи с тем, что наличие данного полиморфизма в генотипе ассоциировано со снижением стабильности параоксоназы 1 и более быстрым ее разрушением, логично было бы ожидать противоположный результат, учитывая наличие АГ и более старший возраст пациентов. Однако, полученные нами результаты, возможно, обусловлены критериями включения и исключения для пациентов с АГ. Отсутствие основных ФР развития ССЗ, констатируемое в данной когорте обследуемых, протектирует рост активности параоксоназы 1 на фоне снижения ее стабильности и обеспечивает достижение лучших показателей концентрации и переключаемости внимания.

Результаты когнитивных тестов у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма Q192R A>G гена PON1, M±SD

Параметр	Полиморфизм Q192R A>G гена PON1		Значимость отличий, p*
	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 минуте, (проба Бурдона)	0,74±0,25	0,8±0,2	0,5
Концентрация внимания на 2-й минуте, (проба Бурдона)	0,83±0,23	0,9±0,12	0,38
Концентрация внимания на 3-й минуте, (проба Бурдона)	0,88±0,12	0,93±0,08	0,13
Концентрация внимания на 4-й минуте, (проба Бурдона)	0,85±0,16	0,94±0,05	0,01*
Концентрация внимания на 5-й минуте, (проба Бурдона)	0,89±0,11	0,96±0,06	0,04*
Концентрация внимания на 6-й минуте, (проба Бурдона)	0,89±0,13	0,9±0,08	0,73
Концентрация внимания на 7-й минуте, (проба Бурдона)	0,83±0,18	0,93±0,1	0,04*
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

Примечания: * - статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия.

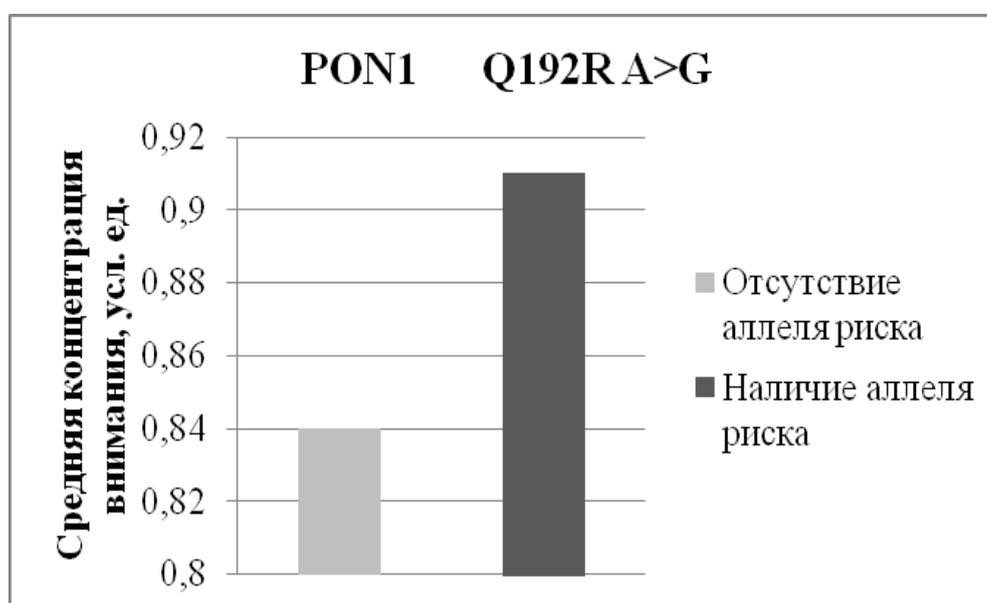


Рис. 16. Средняя концентрация внимания при выполнении пробы Бурдона у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма Q192R A>G гена PON1

Полиморфизм L55M A>T гена PON1 значимого влияния на результаты когнитивных тестов пациентов с АГ не оказал.

Были выявлены взаимосвязи когнитивных показателей и полиморфизма M268T T>C гена AGT. Так, лица с наличием аллеля риска имели лучшие показатели концентрации внимания на 2-й минуте проведения пробы Бурдона, а также лучшую скорость выполнения пробы (рис. 17).

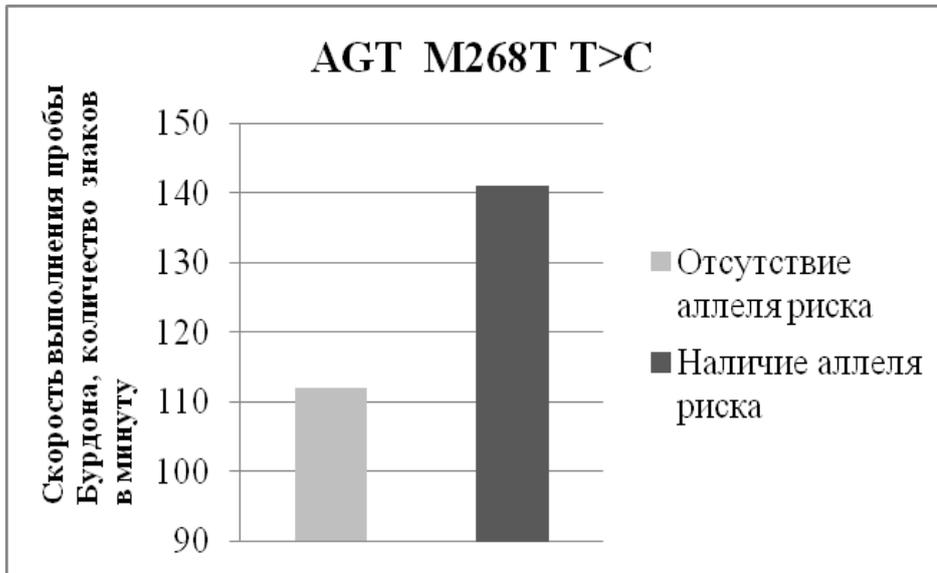


Рис. 17. Показатели скорости выполнения корректурной пробы Бурдона у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма M268T T>C гена AGT

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

6.2 Взаимосвязь показателей психовегетативных характеристик и полиморфизма -455 C>T, -482 C>T гена APOC3; L55M A>T, Q192R A>G гена PON1; T207M C>T, M268T T>C гена AGT; A1666CA>C гена AGTR1

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. Вероятно, это можно объяснить большей реактивностью вегетативной нервной системы у молодых лиц.

Установление взаимосвязи между психовегетативными характеристиками и полиморфизмом генов APOC3, PON1, AGT, AGTR1 проводилось при помощи кросс-табуляции с использованием коэффициента Фишера.

Достоверной взаимосвязи панических атак, повышенной тревожности, признаков вегетативных изменений и полиморфных вариантов -482 С>Т гена АРОС3, L55М А>Т, Q192R А>G гена PON1; T207М С>Т, М268Т Т>С гена AGT, А1666СА>С гена AGTR1 выявлено не было.

Резюме:

Установлены взаимосвязи показателей когнитивных тестов пациентов и полиморфных вариантов -482С>Т гена АРОС3, Q192R А>G гена PON1, М268Т Т>С гена AGT, преимущественно касающиеся показателей внимания пациентов. Пациенты с наличием аллеля риска полиморфизма -482С>Т гена АРОС3 имели лучшие показатели субтеста Векслера 7. Полиморфизм Q192R А>G гена PON1 был ассоциирован с лучшими показателями концентрации внимания, а полиморфизм М268Т Т>С гена AGT – с лучшими показателями скорости выполнения пробы Бурдона и концентрации внимания.

Данные результаты частично согласуются с показателями концентрации внимания молодых лиц, и связаны с особенностями критериев включения и исключения для пациентов с АГ. А именно, нормотензивный диапазон АД, наблюдаемый среди пациентов, отсутствие факторов риска ССЗ, вероятнее всего, положительно сказывались на показателях концентрации и переключаемости внимания, а также на скорости выполнения корректурной пробы Бурдона.

Психовегетативные изменения, панические атаки и повышенный уровень тревожности у пациентов с АГ встречались реже, чем у молодых лиц, что вероятно связано с меньшей реактивностью вегетативной нервной системы.

Значимой взаимосвязи панических атак, повышенной тревожности, признаков вегетативных изменений и изучаемых нами полиморфных вариантов гена АРОС3, PON1, AGT, AGTR1 выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ среди молодых лиц, поэтому проблема ранней диагностики ССЗ по-прежнему остается весьма актуальной. Артериальная гипертония является одним из модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, воздействие на который позволяет уменьшить смертность от ССЗ [1, 2, 4].

Несмотря на меры профилактики, распространенность АГ в России и мире остается высокой. В мире данным заболеванием страдает 1/3 населения [3, 4]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, распространенность АГ в России составила 44% [4, 8]. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АГ среди лиц молодого возраста. По данным Ватутина Н.Т. и Склянкой Е.В. распространенность АГ у лиц в возрасте 20-29 лет составляет 14,2% [10]. 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 [7, 9, 10, 11, 12, 36,39].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующие различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ген ангиотензиногена, ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента и др.); гены метаболизма липидов (ген аполипопротеина АI, ген аполипопротеина В, ген аполипопротеина С, ген аполипопротеина Е, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [7, 12, 39].

Стоит отметить, что достаточно большое количество исследований в этой области посвящено изучению роли генов РААС в развитии гипертонии, в то время как взаимосвязь развития АГ с полиморфными вариантами генов, регулирующих липидный обмен и антиоксидантную защиту, изучена недостаточно. Также, 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, одним из факторов, способствующих развитию АГ, является нарушение регуляции СТ, часто встречающееся не только у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и у молодых, относительно здоровых лиц. При анализе литературных источников удалось найти лишь несколько статей, посвященных данной тематике, однако авторами данных работ были, в основном, изучены ассоциации АД и полиморфизма генов РААС [60, 141]. Тогда как значение полиморфных вариантов генов липидного обмена и антиоксидантной защиты в регуляции СТ остается малоизученным. 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 является, как уже было указано выше, перспективным в плане профилактики развития АГ.

Психологические и вегетативные расстройства центральной нервной системы являются одними из ФР развития ССЗ, оказывая как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на сердечно-сосудистый прогноз и, в целом, на качество и продолжительность жизни [56, 152]. В то же время уже имеющаяся сердечно-сосудистая патология способна, в свою очередь, ухудшать проявления психовегетативного дисбаланса центральной нервной системы, а также способствовать развитию когнитивной дисфункции [40]. В свете представленного, важность профилактики сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений.

Учитывая вышеизложенное, была поставлена цель изучить клинко-диагностическое значение полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3, ассоциированных с повышенным кардиоваскулярным риском, у молодых относительно здоровых лиц и у пациентов, страдающих АГ, и на основании полученных результатов разработать дополнительные рекомендации к оценке риска развития АГ.

В исследовании проводилась оценка клинко-диагностического значения полиморфизма генов, участвующего в регуляции АД (AGT, AGTR1), обмене липидов (APOC3, PON1) у 90 молодых здоровых лиц и у 62 пациентов, страдающих АГ и не имеющих иной патологии ССС и ЦНС. Критериями включения для молодых здоровых лиц являлись: возраст от 20 до 25 лет, европеоидная раса, проживание на территории города Саратова, наличие высшего образования. Критериями исключения для данной группы были: наличие органической патологии ССС и ЦНС, курение табака, злоупотребление алкоголем, наличие деменции. Критерии исключения для пациентов с АГ были такие же, как и для первой группы, кроме того, в исследование не включались лица, имеющие неконтролируемую АГ. На момент включения пациенты имели 1 или 2 стадию АГ. 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 гипертонию. Кроме общеклинического обследования, выполнялись ортостатическая проба (с целью оценки состояния СТ), забор венозной крови (с целью идентификации полиморфных вариантов генов), оценка психовегетативных характеристик и когнитивного статуса.

Как известно, одним из факторов, способствующих развитию АГ, является нарушение регуляции СТ, часто встречающееся не только у пациентов с кардиоваскулярной патологией, но и у молодых, относительно здоровых лиц. В этой связи, была проведена оценка состояния регуляции СТ с использованием активной ОП, наиболее физиологичного и в тоже время информативного теста. В последующем проводился поиск взаимосвязей результатов данной пробы с

полиморфными вариантами генов, участвующими в регуляции АД (T207M C>T, M268T T>C гена AGT и A1666C A>C гена AGTR1), а также в обмене липидов (-455 C>T, -482 C>T гена APOC3 и L55M A>T, Q192R A>G гена PON1). Был проведен сравнительный анализ полученных ассоциаций среди молодых здоровых лиц и пациентов с АГ.

В ходе проведенных однофакторного и двухфакторного анализа были выявлены взаимосвязи между показателями регуляции сердца и сосудов (ЧСС, АД) и полиморфизмом A1666C A>C гена AGTR1. В частности установлено, что у молодых лиц с наличием в генотипе варианта 1666C, отмечалась более низкая ЧСС в положении лежа по сравнению с подгруппой без аллеля риска. У этой же группы обследованных ПД на 1-й минуте после подъема оставалось на более высоких значениях [36].

Присутствие в генотипе полиморфизма M268T T>C гена AGT было ассоциировано с менее высоким САД на первой минуте ортостаза, а также меньшим нарастанием ДАД к первой минуте ортостаза. Более низкое САД на первой 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. Полиморфизм T207M C>T гена AGT, по данным однофакторного и двухфакторного анализов, «самостоятельного» значения в отношении изменений АД и ЧСС не имел [36].

Таким образом, наличие в генотипе молодых лиц аллелей риска изучаемых полиморфных вариантов генов AGTR1 и AGT, которые по данным литературы связаны с повышенным риском развития гипертонии, было ассоциировано с установлением более низких значений ЧСС в положении лежа, повышением ПД и ЧСС на 1-й минуте ортостаза, а также меньшими показателями САД и ДАД на 1-й минуте ортостаза. Иными словами, при наличии в генотипе этих аллелей отмечаются меньшие изменения показателей гемодинамики при выполнении ОП, очевидно, обусловленные менее выраженной реакцией со стороны СТ. Возможно,

что уже в молодом возрасте у здоровых лиц – носителей данных аллелей риска имеется некоторое снижение эластичности сосудистого русла.

Выявлены взаимосвязи показателей ОП и полиморфных вариантов генов PON1 и APOC3, как известно, участвующих в липидном обмене и антиоксидантной защите.

Более низкие показатели САД и ПД, зарегистрированные при проведении ОП у лиц с наличием аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена PON1, возможно, обусловлены большей активностью фермента параоксоназы в сыворотке крови при меньшей его концентрации, наблюдаемой при данной мутации [36].

Наличие в генотипе аллеля T полиморфизма -482 C>T гена APOC3 было связано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой минуте после подъема, что, вероятнее всего, можно объяснить снижением выработки тромбоксана A₂, на фоне пониженного распада триглицеридов, сказывающегося на реакции СТ молодых лиц [36].

У всех изучаемых вариантов полиморфизма «мутантные» аллели по данным литературы являются аллелями риска [27, 106, 118, 136, 137, 158]. В этой связи выявленные особенности изменения АД и ЧСС у носителей этих аллелей можно рассматривать с позиции кардиоваскулярного риска и считать показателями «предболезни».

Психологические и вегетативные расстройства центральной нервной системы являются одними из факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, оказывая как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и, в целом, на качество и продолжительность жизни [56, 152]. В то же время уже имеющаяся сердечно-сосудистая патология способна, в свою очередь, ухудшать проявления психовегетативного дисбаланса центральной нервной системы, а также способствовать развитию когнитивной дисфункции [40, 147].

В свете представленного, важность профилактики кардиоваскулярной патологии и ассоциированных с ней когнитивных нарушений не вызывает сомнений. Одним из современных методов решения этой задачи является

выявление генетических факторов, определяющих повышенный риск развития ССЗ и когнитивной дисфункции, что дает возможность проведения первичной профилактики [5].

Оценка когнитивных функций в обеих группах проводилась при помощи субтестов Векслера 5 и 7, корректурной пробы Бурдона. Для оценки психовегетативного статуса использовали тесты на выявление панических атак, признаков вегетативных изменений, определения уровня тревожности.

Проводился поиск взаимосвязей полученных данных и изучаемых нами полиморфных вариантов генов сердечно-сосудистого риска, а также сравнительных анализ результатов обеих групп обследуемых.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа установлена достоверная взаимосвязь показателей когнитивных тестов молодых лиц и изучаемых полиморфных вариантов генов APOC3, PON1, AGTR1.

У лиц с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -482 С>Т гена APOC3 отмечались достоверно более низкие, чем у лиц с отсутствием аллеля риска, результаты субтеста Векслер 7. По данным литературы, наличие аллеля риска данного полиморфного варианта связано с ингибированием липопротеинлипазы, что приводит к задержке распада триглицеридов и, следовательно, повышению содержания их в крови [63, 65, 66, 68]. В свою очередь, стойкое или преходящее повышение уровня триглицеридов способно угнетать эндотелийзависимую вазодилатацию у здоровых лиц, что может проявляться длительно сохраняющимся повышенным СТ, в том числе и сосудов головного мозга. Результатом этого, вероятно, может являться выявленное нами снижение показателей субтеста Векслера 7 у молодых лиц.

Достоверных взаимосвязей показателей когнитивных тестов молодых лиц в зависимости от полиморфизма -455 С>Т гена APOC3 выявлено не было.

Что касается генов антиоксидантной защиты, то были выявлены достоверные взаимосвязи показателей когнитивных тестов и изучаемых полиморфных вариантов гена PON1.

При наличии аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена PON1 также наблюдались более низкие показатели субтеста Векслера 7. Данные результаты, вероятнее всего, можно объяснить понижением концентрации параоксоназы 1 в сыворотке крови, обусловленное данной мутацией, увеличением окислительного стресса, что, очевидно, в дальнейшем может вносить свой вклад в развитие когнитивной дисфункции.

У молодых лиц с наличием в генотипе аллеля 192R гена PON1 были определены лучшие показатели концентрации внимания на 2-й, 4-й, 6-й минутах проведения корректурной пробы Бурдона.

Были выявлены определенные взаимосвязи показателей когнитивных функций в зависимости от полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1. Наличие аллеля риска C полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 было связано с лучшими результатами субтеста Векслера 7. По данным литературы, аллель C ассоциирован с повышением чувствительности рецепторов 1 типа к нормальному уровню ангиотензиногена, что может негативно сказываться на функции эндотелия [89]. Однако полученные нами данные свидетельствуют об обратном влиянии. Возможно, при повышении активности рецептора, по механизму обратной связи, происходит снижение выработки ангиотензина II, что, может опосредованно, через регуляцию СТ и функции эндотелия, предупреждать появление когнитивных нарушений.

Нам представляется, что не следует говорить о непосредственном влиянии данных полиморфных вариантов на когнитивные функции, а вот рассматривать их в качестве показателей, способствующих проявлению когнитивного дисбаланса, представляется вполне допустимым.

У молодых лиц психовегетативные изменения, панические атаки и повышенный уровень тревожности часто выявлялись одновременно. Такие расстройства встречались у 65,6%, 50% и 60% обследуемых, соответственно.

Тесную взаимосвязь между данными психовегетативными нарушениями подтверждают статистический (коэффициент Gamma колебался от 0,78 до 0,83) и клинический анализы. Частота указанных нарушений была выше по сравнению с

описанными в литературе данными, касающихся общей популяции. Вероятно, это может быть связано с особенностью контингента, а именно: молодой возраст обследуемых, а также с нарастанием в последние десятилетия частоты психологических расстройств [151].

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи наличия признаков вегетативных изменений, панических атак, а также уровня тревожности с полиморфными вариантами изученных генов.

Было установлено, что у молодых лиц с наличием в генотипе аллеля риска Т полиморфизма -482 С>Т (rs2854117) гена АРОС3 более часто выявлялись признаки вегетативных изменений, панические атаки и повышенный уровень тревожности. По данным литературы, наличие в генотипе аллеля риска 482Т гена АРОС3 играет важную роль в развитии атеросклероза, ИБС и метаболического синдрома, что объясняется повышенным уровнем триглицеридов, обусловленным мутацией гена АРОС3 [65, 66, 118, 119]. Полученные же в данной работе результаты показывают, что уже в молодом возрасте, еще до развития ССЗ, аллель риска Т полиморфизма -482 С>Т (rs2854117) гена АРОС3 связан с нарушениями функционирования ЦНС. Учитывая тесные клинико-функциональные связи ЦНС и ССС, это может также способствовать в дальнейшем развитию кардиоваскулярной патологии [11].

При наличии в генотипе молодых лиц варианта L55M гена PON1 признаки вегетативных изменений наблюдались с большей частотой. Данный результат, вероятно, может быть обусловлен меньшей стабильностью фермента параоксоназы 1 в сыворотке крови, и, следовательно, снижением антиокислительных и антиатерогенных свойств данного фермента, что, в свою очередь, приводит к изменению функционирования нервной системы.

Присутствие в генотипе молодых здоровых лиц аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C (rs5186) гена AGTR1 было связано с меньшей тревожностью. Молодые лица с аллелем А данного полиморфизма, наоборот, имели более высокий уровень тревожности.

Представляется, что у молодых при повышении активности рецептора происходит снижение выработки ангиотензина II (по механизму обратной связи), предупреждая появление психовегетативных нарушений.

Итак, полученные результаты свидетельствуют, что изучаемые в настоящем исследовании полиморфные варианты генов, ассоциированные с нарушениями липидного обмена, антиоксидантной защиты и регуляции АД, могут вносить свой вклад в развитие когнитивной дисфункции и психовегетативных изменений.

Учитывая установленные ранее связи полиморфизма как генов РААС, так и генов, участвующих в липидном обмене (-455 С>Т, -482 С>Т гена АРОС3, L55M А>Т, Q192R А>G гена PON1) с показателями гемодинамики при проведении ОП у молодых относительно здоровых лиц, проводился поиск подобных ассоциаций и у пациентов с АГ, с целью расширить представления о возможных генетических предикторах развития этого заболевания.

Наличие в генотипе пациентов с АГ аллеля риска С полиморфизма A1666C А>С гена AGTR1 было связано с более низкими показателями ЧСС в положении лежа, а также на 1-й и 3-й минутах ортостаза; меньшими показателями ПД в положении лежа; меньшим приростом ДАД к 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й минутам ортостаза по отношению к значениям ДАД в положении лежа [36].

Присутствие в генотипе аллеля риска С полиморфизма M268T Т>С гена AGT было ассоциировано с меньшими показателями САД на 1-й, 2-й минутах; ДАД на 1-й минуте; ПД на 2-й минуте; САД на 3-й минуте; большей разностью ПД на 2-й минуте по сравнению с ПД в положении лежа.

Полученные нами результаты, могут объясняться наличием изначально повышенного СТ, обусловленного в том числе наличием в генотипе изучаемых полиморфных вариантов генов РААС. Это, в свою очередь, объясняет меньшую реакцию ЧСС, а также меньшие показатели САД и ДАД при проведении ОП.

При проведении сравнительного анализа результатов ОП пациентов с АГ и молодых лиц в зависимости от изучаемых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, АРОС3, PON1, были выявлены сопоставимые результаты. Так молодые лица и пациенты с АГ имели достоверно более низкие показатели ЧСС в

положение лежа при наличии в генотипе полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1, а также меньшие значения САД и ДАД на первой минуте ортостаза при присутствии аллеля риска С полиморфизма M268T T>C гена AGT. Установленные результаты могут объясняться, в том числе, меньшей реактивностью сосудистой стенки к нейрогуморальным воздействиям на фоне увеличения базального тонуса сосудов, при наличии в генотипе аллелей риска данных полиморфных вариантов. Полученная информация также подтверждает целесообразность определения полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT у здоровых лиц, с целью проведения ранних профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития АГ.

При проведении сравнительного анализа результатов ОП пациентов с АГ и молодых лиц в зависимости от полиморфизма генов APOC3 и PON1 сопоставимых результатов получено не было. Это свидетельствует о меньшей роли генов липидного обмена и антиоксидантной защиты в формировании СТ и развитии АГ.

Таким образом, наиболее «полезными» в плане определения генетического риска развития АГ являются аллели риска полиморфных вариантов A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT. Кроме того, наличие в генотипе аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 связано с более ранним развитием АГ.

Учитывая выявленные ранее взаимосвязи показателей психовегетативных характеристик у молодых лиц и некоторых полиморфных вариантов генов AGT, AGTR1, PON1, APOC3, проводился поиск подобных связей и у пациентов с АГ.

Установлены взаимосвязи показателей когнитивных тестов пациентов и полиморфных вариантов -482C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1, M268T T>C гена AGT, преимущественно касающиеся показателей внимания.

Пациенты с наличием аллеля риска полиморфизма -482C>T гена APOC3 имели лучшие показатели субтеста Векслера 7.

Полиморфизм Q192R A>G гена PON1 был ассоциирован с лучшими показателями концентрации внимания, а полиморфизм M268T T>C гена AGT – с

лучшими показателями скорости выполнения пробы Бурдона и концентрации внимания.

Данные результаты частично согласуются с показателями концентрации внимания молодых лиц, и, вероятнее всего, обусловлены отсутствием большинства основных ФР развития ССЗ, констатируемым в данной когорте обследуемых, что протектирует рост активности параоксоназы 1 на фоне снижения ее стабильности и обеспечивает достижение лучших показателей концентрации и переключаемости внимания.

Значимой взаимосвязи панических атак, повышенной тревожности, признаков вегетативных изменений и изучаемых нами полиморфных вариантов гена АРОС3, PON1, AGT, AGTR1 выявлено не было.

Таким образом, при проведении данной работы, в соответствии с целью исследования, было изучено клинико-диагностическое значение полиморфизма генов AGT, AGTR1, PON1, АРОС3 у молодых относительно здоровых лиц и у пациентов, страдающих АГ; проведен сравнительный анализ связей полиморфных вариантов указанных выше генов с показателями ОП, психовегетативными характеристиками, результатами когнитивных тестов. Показано, что при оценке риска раннего развития артериальной АГ целесообразно учитывать наличие в генотипе аллеля риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1. Кроме того, информативным в плане прогнозирования развития АГ является полиморфизм M268T T>C гена AGT. Установлено, что повышенный уровень тревожности, наличие панических атак, выраженность признаков вегетативных изменений связаны с наличием в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 C>T гена АРОС3, аллеля Т полиморфизма L55M A>T гена PON1, аллеля А полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 у молодых лиц. Продемонстрирована важность определения полиморфных вариантов Q192R A>G, L55M A>T гена PON1, -482C>T гена АРОС3, A1666C A>C гена AGTR1 для прогнозирования риска развития когнитивной дисфункции.

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 A1666CA>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 T полиморфизма -482 C > T гена APOC3, аллеля A полиморфизма A1666C A > C гена AGTR1, аллеля T полиморфизма L55M A > T гена PON1 и аллеля A полиморфизма Q192R A > G гена PON1.

3. У пациентов с артериальной гипертонией показатели ортостатической пробы ассоциированы с полиморфизмом M268T T>C гена AGT и A1666C A>C AGTR1. Аллели риска полиморфизма генов M268T T>C гена AGT, A1666C A>C гена AGTR1 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 APOC3, PON1, AGT, AGTR1 (rs2854116, rs854560, rs699, rs5186). Лучшие показатели когнитивных функций у пациентов с АГ отмечались при наличии в генотипе аллелей риска полиморфизма -482 C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1 и M268T T>C гена AGT.

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 A>G гена PON1; присутствие в генотипе аллелей риска полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и M268T T>C гена AGT связано с меньшими изменениями показателей регуляции сосудистого тонуса при проведении ортостатической пробы. Аллель риска С полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 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 T > C гена AGT и A1666C 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 С > Т гена АРОС3 и L55M А > Т гена PON1) достоверно связаны с более низкими показателями когнитивных тестов у молодых.

В обследовании пациентов с артериальной гипертонией рекомендуется включать проведение генетического анализа с определением полиморфизма Q192R А > G гена PON1 и -482 С > Т гена АРОС3 для прогнозирования развития когнитивной дисфункции

Дальнейшие перспективы разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки изучаемой темы связаны с актуальностью вопроса профилактики и своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе данного исследования продемонстрирована целесообразность определения полиморфных вариантов A1666C А>С гена AGTR1 и M268T Т>С 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 поражении органов-мишеней, оптимизировать тактику ведения таких пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ОП – ортостатическая проба

ПД – пульсовое давление

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

СТ – сосудистый тонус

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ФР – фактор риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – 25(3). – С. 3786.
2. Демографический ежегодник России / Алексеева, В.С., Андреев, Е.М., Воробьева, О.Д. и др. – М.: Стат.сб./ Д 31 Росстат, 2019. – 252 с. ISBN 978-5-89476-479-5.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Клинические рекомендации) / И. Чазова, Е. Ощепкова, Ю. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – 1. – С. 3-30.
4. Кардиоваскулярная профилактика 2017. (Российские национальные рекомендации) / С.А.Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – 6. – С. – 7-122.
5. Акимова Н.С. Хроническая сердечная недостаточность: клинико-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных с ишемической болезнью сердца: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05/Акимова Наталья Сергеевна. – С., 2015. – 246 с.
6. 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. // Журнал научных статей «Здоровье и образование». – 2017. – 19(10). – С. 106-108.
7. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика.- 2015. – 2. – Р. 4-6.
8. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ /

- С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. – 13(4). – 4-14.
9. Арутюнов, Г.П., Розанов, А.В. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место фиксированных комбинаций лекарственных препаратов / Г.П. Арутюнов, А.В. Розанов // Артериальная гипертензия. – 2003. – 9(6). – С. 218-220.
10. Ватутин, Н.Т., Складная, Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н.Т. Ватутин, Е.В. Складная // Архивъ внутренней медицины. - 2017. – 7(1). – С. 30-34.
11. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 752 с.
12. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений / А.С. Козлова, Т.Л. Лебедь, Ю.В. Малиновская и др. // Экологический вестник. – 2014. – 2(28). – С. 42-49
13. Гены ферментов антиоксидантной защиты / Л.И. Колесникова, Т.А. Баирова, О.А. Первушина // Вестник РАМН. – 2013. – 12. – С. 83-88.
14. Гринзбург Е.Б. Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции на матке и придатках, как факторы риска развития метаболического синдрома: дис. ...канд. Мед. наук: 14.01.01/Гринзбург Елизавета Борисовна. – С., 2020. – 196 с.
15. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 448 с.: ил.
16. Екушева, Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема // РМЖ. – 2018. - 12 (1). – С. 32-37.
17. Еремина, О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией (частота, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – И.: 2007. – 22 с.
18. Захаров, В.В. Нейropsychологические тесты. Необходимость и возможность применения // Consilium medicum. - 2012. – 13(2). – С. 82-90.

19. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 157 с.
20. Изучение полиморфизма S1/S2 (C3238G, rs5128) аполипопротеина С3 в европейской популяции Восточной Сибири / О.В. Калюжная, Т.А. Баирова, В.В. Долгих и др. // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2014. – (5). – С. 95-97.
21. Каримов, Р.Н. Статистика для врачей, биологов, и не только... часть 1 Сбор, представление и предварительный анализ данных / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2007. – 200 с.
22. Каримов, Р.Н. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. – Издательство Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.
23. Клиническая фармакогенетика : учебное. пособие для студентов медицинских вузов / Д. А. Сычев [и др.] ; под. ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 245 с. : ил., табл.; 21 см.
24. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / сост. В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. Москва, 2005. 71с.
25. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.С. Деревнина, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Фундаментальные исследования. – 2012. – (2). – С. 281-285.
26. Кроненберг, Г.М. Ожирение и нарушения липидного обмена. Москва: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 264 с.
27. Маркель, А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент / А.Л. Маркель // Российский кардиологический журнал. – 2017. – 10(150). – 133–139.
28. Мартынович, Т.В. Клинико-диагностическое значение генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05/Мартынович Татьяна Валерьевна. – С., 2015. – 151 с.

29. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. М.: Медицина, 1995. 698 с.
30. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 4–11.
31. На пути к генотерапии гипертонической болезни: экспериментальное исследование на гипертензивных крысах линии НИСАГ (ISIAN) / М.Н. Репкова, А.С. Левина, А.А. Серяпина, и др. // Биохимия. – 2017. – 82(4). – С. 620-625.
32. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Войтович, М.А. Богданова, Б.И. Смирнов и др. // Артериальная гипертензия. – 2010. – 16(6). Оганов, Р.Г., Масленникова, Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – 12(6). – С. 3-5.
33. Некоторые структурно-функциональные особенности вегетативной нервной системы и их диагностика в клинической практике при лечении и реабилитации больных различного профиля с вегетативными нарушениями / Н.И. Самосюк, И.З. Самосюк, Е.Н. Чухраева и др. // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – 5(3). – С. 103-165.
34. Патологическая физиология: в 2 т.: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования. Т. 1 / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: "ГЭО-ТАР-Медиа", 2018. – 895 с.
35. Пахомя Н.С. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой при сопутствующей гипертонической болезни: дис. ... канд. мед. наук:14.01.04/Пахомя Надежда Сергеевна. – Р., 2018. – 123 с.

36. 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. - 18(2). – С. 45-50.
37. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутрисосудистого кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени / Л.В. Мельникова, Е.В. Осипова, О.А. Левашова. // Кардиология. – 2019. – 59(3). – С. 5-10.
38. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: - ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Обзор литературы / А.Т. Шаханова, Н.Е. Аукенов, А.У. Нуртазина. // Наука и образование. – 2018. – 1. – С. 116-130.
39. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – 26(1S). – С. 4143.
40. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные / В.И. Козловский, А.В. Симанович. // Вестник ВГМУ. – 2014. – 13(2). – С. 6-16.
41. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей / Л.М. Самоходская, Е.Е. Старостина, А.В. Сулимов // Терапевтический архив. – 2019. – 91(2). – С. 32-39.
42. Райгородский, Д.Я. Практическая психодиагностика / Д. Я. Райгородский. - М.: Бахрах-М, 2011. – 672 с.
43. Роль ABC-транспортёров A1 и G1 – ключевых белков обратного транспорта холестерина – в развитии атеросклероза / Е.П. Демина, В.В. Мирошникова, А.Л. Шварцман. // Молекулярная биология 2016. – 59(2). – С. 223-230.
44. Сафроненко, А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии / А.В. Сафроненко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – 1.

45. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение совета экспертов / Г.П. Арутюнов, С.В. Непогода, С.Р. Гиляревский и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – 11(1). – С. 63-67.
46. Снежицкий, В.А. Методические аспекты проведения ортостатических проб для оценки состояния вегетативной нервной системы и функции синусового узла // Журнал ГрГМУ. – 2006. -1.
47. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова // Цитокины и воспаление. - 2005. – 4(1). - С. 3-10.
48. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций // Терапевтический архив. – 2018. – 09. – С. 4-7.
49. Шестаков, А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья: автореф... дис. канд. мед. наук. – М.: 2010 . – 21 с.
50. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. - 12(6). – С. 3-5.
51. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // European Heart Journal. – 2018. - 39(33). – P. 3021–104.
52. ABCA1 regulatory variants influence coronary artery disease independent of effects on plasma lipid levels / KY. Zwarts, SM. Clee, AH. Zwinderman et al. // Clin Genet. – 2002. – 61(2). – P. 115-25.
53. AD. Marais. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease // Pathology. – 2019. – 51(2). – P. 165-176.

54. AGT M235T genotype/anxiety interaction and gender in the HyperGEN study / SS. Knox, X. Guo, Y. Zhang et al. // PLoS One. – 2010. – 5(10). – P. e13353.
55. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease / Y. Junusbekov, B. Bayoglu, M. Cengiz et al. // Irish journal of medical science. – 2020. – 189(3). – P. 885-894.
56. Allgulander, C. Anxiety as a risk factor in cardiovascular disease // Curr Opin Psychiatry. – 2016. – 29(1). – P. 13-7.
57. A male-specific association between AGTR1 hypermethylation and coronary heart disease / L. Xiaojing, W. Nan, J. Huihui et al. // Bosnia J Basic Med Science. – 2020. – 20(1). – P. 31-36.
58. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / J. Borzyszkowska, A. Stanislawska-Sachadyn, M. Wirtwein et al. // Journal of applied genetics. – 2012. - 53(2). – P. 175-82.
59. Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy-related cerebral damage: results of the Austrian Stroke Prevention Study / H. Schmidt, F. Fazekas, GM. Kostner et al. // Stroke. – 2001. – 32(2). – P. 405-12.
60. Angiotensinogen M235T polymorphism associates with exercise hemodynamics in postmenopausal women / SD. McCole, MD. Brown, GE. Moore et al. // Physiol Genomics. -2002. – 10(2). – P. 63-9.
61. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder / M. Kuloglu, M. Atmaca, B. Ustundag et al. // Neuropsychobiology. – 2002. – 46. – P. 186-189.
62. ApoE and Neurodegenerative Diseases in Aging / Yu. Yin, Zh. Wang. // Adv Exp Med Biol. – 2018. – 1086. – P. 77-92.
63. Apolipoprotein C-III: From Pathophysiology to Pharmacology / GD. Norata, S. Tsimikas, A. Pirillo et al. // Trends Pharmacol Sci. – 2015. – 36(10). – P. 675-687.

64. Apolipoprotein C3 polymorphisms, cognitive function and diabetes in Caribbean origin Hispanics / CE. Smith, KL. Tucker, TM. Scott et al. // PLoS One. – 2009. - 4(5). – P. e5465.
65. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation / O. Olivieri, N. Martinelli, G. Girelli et al. // J Thromb Haemost. – 2010. – 8. – P. 463-71.
66. Apolipoprotein C III: understanding an emerging risk factor / HR. Barrett, DC. Chan, EMM. Ooi et al. // Clin Sci. – 2008. – 114. – P. 611-24.
67. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians / S. Chhabra, R. Narang, LR. Krishnan et al. // BMC Genet. – 2002. – 3. – P. 9.
68. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study / GT. Russo, JB. Meigs, LA. Cupples et al. // Atherosclerosis. – 2001. – 158(1). – 173-81.
69. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / HK. Kim, H. Lee, JT. Kwon et al. // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2015. – 16(4). – P. 712-9.
70. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke / HK. Park, MC. Kim, SM. Kim et al. // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2013. – 5(1). – P. 343-349.
71. Association between ACE and AGT polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients / T. Erbas, N. Cinar, S. Dagdelen et al. // Pituitary. – 2017. – 20(5). – P. 569-577.
72. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction / Z. Karahan , M. Ugurlu , B. Ucaman et al. // The open cardiovascular medicine journal. – 2016. – 10. – P. 117-21.
73. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis / N. Liu, Y. Wang. // Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2019. – 20(1). – P. e1470320318823927.

74. Association between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese / Y. Luo, J. Luo, H. Peng et al. // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2019. – 23(9). – P. 644-651.
75. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women / M. Aung, T. Konoshita, J. Moodley et al. // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. – 2017. – 215. – P. 180-187.
76. Association of polymorphisms in the AGT gene(M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population / T. Gao, L. Huang, Q. Fu et al. // Journal Renin Angiotensin Aldosterone System. – 2015. – 16(3). – P. 681-6.
77. 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. – 98. – P. 1.
78. 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. – 18(1). – P. e1470320316688774.
79. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / L. Xiaoyang, Z. Yang, D. Peng et al. // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – 37(3). – P. 473-9.
80. Association of Rs3744841 and Rs3744843 polymorphisms in endothelial lipase gene with risk of coronary artery disease and lipid levels in a Chinese / G. Cai, B. Zhang, C. Ma et al. // PLoS One. – 2016. - 11(9). – P. e0162727.
81. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population / E. Alaei, M. Mirahmadi, M. Ghasemi et al. // Annals of Human Genetics. – 2019. - 83(6). – P. 418-425.

82. A Swedish national twin study of lifetime major depression / KS. Kendler, M. Gatz, CO. Gardner, NL. Pedersen // *Am J Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 109-114.
83. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene / G. Kobashi, A. Hata, K. Ohta et al. // *Journal of Human Genetics*. – 2004. – 49(4). – P. 182-186. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients / MM. Heidari, M. Hadadzadeh, H. Fallahzadeh // *Avicenna journal of medical biotechnology*. – 2019. – 11(1). – P. 118-123.
84. Changes in lipid profile parameters and PON1 status associated with L55M PON1 polymorphism, overweight and exposure to tobacco smoke / A. Bizoń, M. Ołdakowska, H. Milnerowicz. // *Inhal Toxicol*. – 2018. – 30(11-12). – P. 463–471.
85. Common APOC3 variants are associated with circulating ApoC-III and VLDL cholesterol but not with total apolipoprotein B and coronary artery disease / G. Silbernagel, H. Scharnagl, ME. Kleber et al. // *Atherosclerosis*. – 2020. – 311. – P. 84-90.
86. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease / SM. Clee, AH. Zwinderman, JC. Engert et al. // *Circulation*. – 2001. – 103(9). – P. 1198-205.
87. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients / MM. Heidari, M. Hadadzadeh, H. Fallahzadeh // *Avicenna journal of medical biotechnology*. – 2019. – 11(1). – P. 118-123.
88. 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. – 10(7). – P. e0133031.

89. Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects / MM. Fung, F. Rao, S. Poddar. // *Am J Hypertens.* – 2011. – 24(2). – P. 225-33.
90. Effects of a high-fat, high-cholesterol diet on brain lipid profiles in apolipoprotein E ϵ 3 and ϵ 4 knock-in mice / WL. Lim, SM. Lam, G. Shui et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2013. – 34(9). – P. 2217 – 2224.
91. Effect of apolipoprotein C3 genetic polymorphisms on serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage / Y. Jiang, J. Ma, H. Li et al. // *Lipids Health Dis.* – 2015. – 22(14). – P. 48.
92. Effect of Cholesterol on the Structure of a Five-Component Mitochondria-Like Phospholipid Membrane / K. Cathcart, A. Patel, H. Dies et al. // *Membranes (Basel).* – 2015. - 5(4). – P. 664–684.
93. Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies / Y. Hernández-Díaz, CA. Tovilla-Zárate, IE. Juárez-Rojop et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – 95(44). – P. e5298.
94. Factors associated with paraoxonase genotypes and activity in a diverse, young, healthy population: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / B. Thyagarajan, DR. Jacobs, JJ. Carr et al. // *Clin. Chem.* - 2008. – 54(4). – P. 738–746.
95. Family Stress and The Risk of Cardiovascular Diseases in Working-Age Population 25-64 Years (WHO program MONICA-Psychosocial) / VV. Gafarov, EA. Gromova, DO. Panov et al. // *Med Clin Res.* – 2021. – 6(4). – P. 542-49.
96. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study / A. Benetos, A. Giron, L. Joly et al. // *Am J Hypertens.* – 2013. – 26(12). – P. 1421-7.
97. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population / X. Qian, D. Guo, H. Zhou et al. // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2018. - 22(2). – P. 90-97.

98. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome / Y. Wu, Y. Yu, T. Zhao et al. // *PLoS One*. – 2016. - 11(1). – P. e0147946.
99. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives / G. Ceolotto, I. Papparella, A. Bortoluzzi et al. // *J Hypertens*. – 2011. - 24(2). – P. 241-6.
100. Irvine H. Page: 1901-1991. The celebration of a leader / ED. Frohlich, HP. Dustan, FM. Bumpus, et al. // *Hypertension*. – 1991. – 18. – P. 443-5.
101. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / D. Singh, A. Jajodia, H. Kaur et al. // *BioMed Research International*. – 2014. – 2014. – P. 1-10.
102. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis / H. Zhao, R. Zhao, S. Hu et al. // *Biosci Rep*. – 2020. - 40(7). – P. eBSR20201414.
103. Gene-Specific Therapy for Congenital Long QT Syndrome: Are We There Yet? / E. Arbelo, G. Sarquella-Brugada, J. Brugada // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – 67(9). – P. 1059-1061.
104. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3 / A. Mazzanti, R. Maragna, A. Faragli, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – 67(9). – P. 1053-1058.
105. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19 / G. Donato, T. Veronica. // *Genes*. – 2020. – 11(9). – P. e1044.
106. Genetic influences on blood pressure within the Stanislas Cohort / C. Sass, S. Cheng, G. Siest et al. // *J Hypertens*. – 2004. – 22(2). – P. 297-304
107. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population / AC. Sousa, RP. Reis, A. Pereira et al. // *Acta Medica Portuguesa*. – 2018. – 31(10). – P. 542-550.

108. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases / SC Larsson, AM Mason, Bačková M, et al. // *Eur Heart J.* – 2020. – 41. – P. 3304–3310.
109. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification / L. Stefanie, P. Sandosh // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2020. – 36(5). – P. 694-705.
110. Global, regional and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano, et al. // *The Lancet.* – 2015. – 385. – P. 117-71.
111. Hemodynamic and endocrine effects of mental stress in untreated borderline hypertension / JD. Spence, SB. Manuck, C. Munoz et al. // *Am J Hypertens.* – 1990. – 3(11). – P. 859-62.
112. Higher Apolipoprotein C-III Levels in Cerebrospinal Fluid are Associated with Slower Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment / Q. Wang, W. Zhou, J. Zhang et al. // *J Alzheimers Dis.* – 2019. – 67(3). – P. 961-969.
113. <http://xn--h1aaoah.xn--p1ai/>
114. <https://www.omim.org/>
115. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin et al. // *Am J Hum Genet.* – 2007. – 81(2). – P. 405-13.
116. J. Rip. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – 26. – P. 1236-1245.
117. Lipoprotein lipase: A bioinformatics criterion for assessment of mutations as a risk factor for cardiovascular disease / S. Glisic, P. Arrigo, D. Alavantic. // *Proteins.* – 2008 –70(3). – P. 855–862.

118. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease / J. Crosby, GM. Peloso, PL. Auer et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – 371(1). – P. 22-31.
119. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease / CO. Mendivil, EB. Rimm, J. Furtado et al. // *Circulation.* – 2011. – 124(19). – P. 2065-72.
120. Meta-analyses of four polymorphisms of lipoprotein lipase associated with the risk of Alzheimer's Disease / L.Ren, X. Ren. // *Neurosci Lett.* – 2016. – 21(619). – P. 73-8.
121. Microangiopathy-related cerebral damage and angiotensinogen gene: from epidemiology to biology / H. Schmidt, F. Fazekas, R. Schmidt. // *J Neural Transm Suppl.* – 2002. – 62. – P. 53-9.
122. Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors / W. Freidl, R. Schmidt, W. J. Stronegger et al. // *J. Clin. Epidemiol.* - 1996. – 49(1). – P. 73 – 78.
123. Mutagenic aspects of the lipoprotein lipase gene / E. Petrescu-Dănilă, P. Voicu, CR. Ionescu. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2006. – 110(1). – P. 173-7.
124. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockage / S. Villapol, MG. Balarezo, K. Affram et al. // *Brain.* – 2015. – 138(11). – P. 3299–3315.
125. Nitric Oxide, Adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment / H. Herken, O. Akyol, HR. Yilmaz et al. // *Hum Psychopharmacol.* – 2006. – 21. – P. 53-59.
126. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3 / M. Navab, SY. Hama, GM. Anantharamaiah et al. // *J. Lipid Res.* – 2000. – 41(9). – P. 1495–1508.

127. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease / GP. Jarvik, TS. Hatsukami, C. Carlson et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – 23(8). – P. 1465–1471.
128. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase / M. Aviram, M. Rosenblat, CL. Bisgaier et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – 101(8). – P. 1581-1590.
129. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance / N. Shunmoogam, P. Naidoo, R. Chilton. // *Vasc Health Risk Manag.* – 2018. – 14. – P. 137–143.
130. Paraoxonase 1 (PON1) C/T-108 association with longitudinal mean arterial blood pressure / V. Bhatnagar, L. Liu, CM. Nievergelt et al. // *EAm J Hypertens.* – 2012. – 25(11). – P. 1188-94.
131. Paraoxonase1 192 (PON1 192) gene polymorphism and serum paraoxonase activity in panic disorder patients / H. Atasoy, S. Güleç-Yılmaz, A. Ergen et al. // *In Vivo.* – 2015. – 29(1). – P. 51-4.
132. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations / MA Kamat, JA Blackshaw, R Young, et al. // *Bioinformatics.* – 2019. – 35(22). – P. 4851-4853.
133. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk of atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese / Y Shimo-Nakanishi, T Urabe, N Hattori et al. // *Stroke.* – 2001. – 32(7). – P. 1481-6.
134. PON1 activity is inversely related to LDL apoB carbonyl content in patients with coronary artery disease / R. Sharma, B. Singh, M. Mahajan et al. // *J Med Sci.* – 2007. – 3(5). – P. 225-31.
135. PON-1 and ferroxidase activities in older patients with mild cognitive impairment, late onset Alzheimer's disease or vascular dementia / C. Cervellati, A. Romani, CM. Bergamini et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2015. – 53(7). – P. 1049-56.

136. PON1 L55M and Q192R gene polymorphisms and CAD risks in patients with hyperlipidemia: Clinical study of possible associations / H. Chen, S. Ding, M. Zhou et al. // *Herz.* – 2018. – 43(7). – P. 642-648.
137. Population prevalence of APOE, APOC3 and PPAR-alpha mutations associated to hypertriglyceridemia in French Canadians. / C. Garenc, S. Aubert, J. Laroche et al. // *J Hum Genet.* – 2004. – 49(12). – P.: 691-700.
138. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / DS. Knopman, ST. DeKosky, JL. Cummings et al. // *Neurology.* - 2001. – 56(9). – P. 1143 – 1153.
139. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene / GC. Ma, YC. Chen, WJ. Wu et al. // *Diagnostics(Basel).* – 2019. – 9(4). – P. e185.
140. Relationship between M235T and T174M polymorphisms in angiotensin gene and atrial fibrillation in Uyghur and Han populations of Xinjiang, China / B. Kuken, Y. Yang, Z. Liu et al. // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* – 2020. – 13(8). – P. 2065-2074.
141. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population / JR. Ortlepp, J. Metrikat, V. Mevissen et al. // *J Hum Hypertens.* – 2003. – 17(8). – P. 555-9.
142. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease /T. Osadnik, JK. Strzelczyk, M. Fronczek et al. // *Advances in Medical Sciences.* – 2016. – 61(2). – P. 276-281.
143. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents / S. Simonyte, R. Kuciene, J. Medzioniene. // *BMC Med Genet.* – 2017. – 18(1). – P. 100.
144. RW. Mahley. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders // *J Mol Med (Berl).* – 2016. -94(7). – P. 739-46.

145. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients / DS. Pinheiro, RS. Santos, PCBV. Jardim et al. // *PLoS One*. – 2019. – 14(8). – P. e0221248.
146. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study / C. Cervellati, A. Trentini, A. Romani et al. // *J Neurochem*. – 2015. – 135(2). – P. 395-401.
147. Sex differences in the association between midlife cardiovascular conditions or risk factors with midlife cognitive decline / P. Huo, P. Vemuri, J. Graff-Radford et al. // *Neurology*. – 2022. – 10.1212/WNL.00000000000013174.
148. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging / I. Seres, G. Paragh, E. Deschene et al. // *Exp Gerontol*. – 2004. – 39(1). – P. 59-66.
149. Supine hypertension is associated with an impaired cerebral oxygenation response to orthostasis: finding from the Irish Longitudinal Study on ageing / L. Newman, J. O'Connor, R. Romero-Ortuno et al. // *Hypertension*. – 2021. – 78. – P. 210–219.
150. The association of S447X and Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene with dyslipidemia of the metabolic syndrome in patients with essential hypertension / A. Liu, L. Li, W. Cao et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2005. – 22(2). – P. 151-7.
151. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients / DS. Pinheiro, RS. Santos, PCBV. Jardim et al. // *PLoS One*. – 2019. – 14(8). – P. e0221248.
152. The Experience of Panic Symptoms across Racial Groups in a Student Sample / L. Terri, P. Kathryn. // *J Anxiety Disord*. – 2010. – 24(8). – P. 873-8.
153. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) / J MacArthur, E Bowler, M Cerezo, et al. // *Nucleic Acids Research*. – 2017. – 45. – P. 896-901.

154. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? KW. Dijk, PC. Rensen, PJ. Voshol et al. // *Curr Opin Lipidol.* – 2004. – 15(3). – P. 239-46.
155. The role of TFPI2 hypermethylation in the detection of gastric and colorectal cancer / H. Haochang, C. Xiaoying, W. Cheng et al. // *Oncotarget.* – 2017. – 8(48). – P. 84054–65.
156. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway / RM. Lawn, DP. Wade, MR. Garvin et al. // *J Clin Invest.* – 1999. – 104(8). – P. 25-31.
157. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment / R. Dwyer, OA. Skrobot, J. Dwyer et al. // *J. Alzheimers Dis.* - 2013. – 34(1). – P. 145 – 154.
158. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study / GR. Dagenais, DP. Leong, S Rangarajan et al. // *The Lancet.* – 2020. – 395(10226). – P. 785-794.
159. Wang, W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *J Geriatr Cardiol.* – 2013. – 10(1). – P. 59–65.
160. When Does Cognitive Functioning Peak? The Asynchronous Rise and Fall of Different Cognitive Abilities Across the Life Span / JK. Hartshorne, LT. Germine. // *Psychological Science.* – 2015. – 26(4). – P. 433-43.