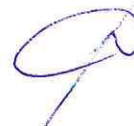


На правах рукописи



Вьюн Олег Геннадьевич

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У
ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Костюченко Геннадий Иванович - доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Максимов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

Огарков Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новокузнецк).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово).

Защита диссертации состоится 2020 года в часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7 (морфологический корпус АГМУ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <http://www.agmu.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.002.01
доктор медицинских наук, профессор


Антропова Оксана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Регулирование артериального давления (АД) является сложным процессом, зависимым от множества факторов, которые модулируются диетой, физической активностью, психосоциальными факторами, старением, а также генетической предрасположенностью, функциональным состоянием эндотелия кровеносных сосудов и выраженностью системной воспалительной реакции [Hage F.G., 2014; Mallikethi-Reddy S., Briasoulis A., Akintoye E., et al., 2017]. Предполагается, что сосудистая эндотелиальная дисфункция (ЭД), наблюдаемая при артериальной гипертензии (АГ), тесно сопряжена с местным и системным воспалением, способствует нарушению равновесия в выработке оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1), в сторону гиперпродукции основного прессорного пептида – ЭТ-1, что может существенно влиять на тонус артериальных сосудов и способствовать формированию АГ [Rautureau Y., Coelho J.C., Fraulob-Aquino A., et al., 2015; Tsounis D., Bouras G., Giannopoulos G., et al., 2014].

Имеющиеся данные ясно указывают на то, что регулярное применение антигипертензивных препаратов, с целью снижения хронически повышенного АД, связано со значительным уменьшением смертности и других неблагоприятных последствий, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническое заболевание почек [Esparza-Garcia J.C., Santiago-German J.C., Guadalupe Valades-Mejia, et al., 2015].

Однако, по данным исследователей, контроль АД удается достичь только, примерно, у 50% лиц, лечившихся от АГ, несмотря на наличие значительного количества антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп [Salvi E., Wang F., Rizzi F., et al., 2017; Shahin M.H., Sa A.C., Webb A., et al., 2017]. Среди ряда факторов, способствующих недостаточному эффекту гипотензивных препаратов, роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с этой проблемой, в последние годы приобретает все большее значение [Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova A.A., et al., 2016].

Неспособность предсказать, какое антигипертензивное средство окажется наиболее эффективным у конкретного индивидуума в процессе лечения, требует формирования персонифицированных подходов в терапии АГ. Фармакогенетический подход в лечении АГ может способствовать идентификации генетических сигналов, которые, в той или иной степени, предсказывают вероятную реакцию пациента при приеме определенных гипотензивных препаратов и обосновывать, тем самым, выбор наиболее эффективной лекарственной терапии для конкретного человека [Cooper-DeHoff R.M., Johnson J.A., 2016]. Кроме того, персонифицированный подход

в ведении пациентов с АГ, может помочь своевременно выявлять группу пациентов, которые подвержены высокому сердечно-сосудистому риску, до того, как будет нанесен серьезный ущерб здоровью, и которым можно будет проводить эффективную профилактику и лечение, потенциально предотвращая количество осложнений.

В последние годы были получены данные, свидетельствующие о важной роли некоторых генетических полиморфизмов человека в патогенезе АГ, а также в эффективности гипотензивной терапии [Chittani M., Zaninello R., Lanzani C., et al., 2015; Frey U.H., Moebus S., Mohlenkamp S., et al., 2014].

В этой связи были описаны ряд полиморфизмов генов-регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также некоторых других генов-кандидатов в различных этнических популяциях [Charoen P., Eu-Ahsunthornwattana J., Thongmung N., et al., 2019; Gatti R.R., Santos P.S., Sena A.S., et al., 2013; Li Y., Chen F. Zhang X., et al., 2015] По мнению ряда исследователей, реализация генетических полиморфизмов возможна, в том числе, путем активации провоспалительных факторов, а также в результате нарушения структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов [Stanković A., Kolaković A., Živković M., et al., 2016].

Следует отметить, что основные результаты по изучению роли генетических полиморфизмов в генезе АГ были получены в популяции пациентов пожилого возраста, в то же время работ, в которых проводилась бы комплексное изучение генетических полиморфизмов с учетом активности воспалительной реакции, нарушения структуры и функции эндотелия при оценке эффективности гипотензивной терапии в группе молодых пациентов, в настоящее время явно недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

Важную роль ряда генетических полиморфизмов в формировании и патогенезе АГ, а также их влияние на эффективность проводимой гипотензивной терапии показали некоторые исследователи в работах последних лет [Chandra S., Narang R., Sreenivas V., et al., 2014; Frau F., Zaninello R., Salvi E., et al., 2014; Kayima J., Liang J., Natanzon Y., et al., 2017; Salomaa, V., 2014].

В ходе исследований на различных популяциях были идентифицированы и описаны полиморфизмы ряда генов-регуляторов РААС, а также некоторых других генов [Parchwani D.N., Patel D.D., Rawtani J., et al., 2018; Pei F., Wang X., Yue R., et al., 2015; Yin C., Gu W., Gao Y., 2017]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что реализация ряда генетических полиморфизмов при АГ может способствовать гиперпродукции провоспалительных факторов, нарушению структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов [Sesso H.D., Jimenez M.C., wang L.,

et al., 2015; Trott D.W., Fadel P.J., 2019; Zhang M., Wang G., Wang A., et al., 2013].

В связи с тем, что формирование АГ у молодых пациентов зачастую сопряжено с генетически опосредованными метаболическими изменениями, подбор эффективной фармакотерапии в определенной мере затруднен, что требует поиска дополнительных маркеров персонифицированной оценки эффективности гипотензивной терапии у пациентов данной группы.

Цель исследования

Оценить роль генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов РААС - ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

2. Провести анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

3. Провести анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов - ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

4. Провести сравнительный анализ концентраций высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), ЭТ-1 и гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Научная новизна

1. Впервые проведено комплексное исследование полиморфизмов генов-кандидатов системы ренин-ангиотензиновой системы: ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 C>T, генов-регуляторов синтеза оксида азота: NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T, частоты полиморфизмов генов ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T, а также

уровня вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в крови у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией в связи с эффективностью гипотензивной терапии.

2. Впервые было показано, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста была сопряжена с полиморфизмами в генах ангиотензина II (AGT 521 C>T), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), NO-синтазы (NOS3 894 G>T), а также с более высоким уровнем ГЦ и вчСРБ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, представленные в работе, существенно расширяют знания об ассоциации АГ и эффективности ее терапии с рядом полиморфизмов генов-кандидатов в группе мужчин молодого возраста. Установлено, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в группе молодых лиц с АГ достоверно чаще ассоциируется с мутациями в генах-регуляторах ренин-ангиотензиновой системы - AGT 521 C>T, AGTR1 1166 A>C, а также в гене-регуляторе выработки эндотелиального оксида азота - NO-синтазы NOS3 894 G>T. Кроме того, в группе пациентов не достигших «целевых» уровней АД выявлялись признаки выраженного системного воспаления, что подтверждалось повышенными значениями вчСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений.

Полученные данные дают основания для более пристального отношения к пациентам с указанными генетическими мутациями и проявлениями воспалительной реакции, проводить более целенаправленную немедикаментозную и медикаментозную терапию АГ. С целью выявления у пациентов молодого возраста с АГ рисков неэффективности гипотензивной терапии лозартаном целесообразно проводить оценку мутаций в генах ангиотензина II (AGT 521 C>T), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), а также гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T).

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили научные работы зарубежных и отечественных авторов в области изучения фармакогеномики АГ и роли системной воспалительной реакции при сердечно-сосудистых заболеваниях. На основании поставленных цели и задач было проведено исследование, в которое было включено 117 пациентов молодого возраста с АГ, которые наблюдались в ФКУЗ «МСЧ МВД России по Алтайскому краю». Были использованы клинические, антропометрические, инструментальные, лабораторные методы исследования. Полученные данные подвергались обработке с использованием современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов, у которых АД на фоне лечения лозартаном в среднесуточной дозировке 50 мг не достигало «целевых» значений достоверно чаще выявляются гомозиготные варианты полиморфизмов в генах регуляторов ренин-ангиотензиновой системы – ТТ AGT 521 С>Т, СС AGTR1 1166 А>С.
2. В группе пациентов, у которых АД на фоне лечения лозартаном не достигало «целевых» значений, достоверно чаще выявляются гомозиготный вариант полиморфизма ТТ в гене NO-синтазы NOS3 894 G>T.
3. При сравнительном анализе группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, которая в процессе лечения достигла «целевых» значений АД, достоверных различий в частоте генотипов полиморфизмов генов ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T не выявлено.
4. В группе пациентов не достигших «целевых» уровней АД были выявлены более высокие значения вЧСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена адекватно поставленными задачами и полученными выводами, а также использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов и методов статистической обработки данных. Полученные результаты работы не противоречат данным исследований других авторов.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на конференции «Недели науки в АГМУ», (2018 г., г. Барнаул).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 6 из них в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику оказания медицинской помощи больным КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул).

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автором осуществлялось ведение

пациентов, заполнение медицинской документации, составление базы данных. Также самостоятельно проведено изучение и анализ данных зарубежной и отечественной литературы по теме исследования, статистическая обработка результатов исследования, их научная интерпретация и обсуждение, произведены написание и оформление рукописей и автореферата диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 114 страниц машинописного текста, состоит из введения, первой главы с обзором литературы, второй главы с описанием материала и методов исследования, третьей главы с результатами собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 11 отечественных и 239 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 3 рисунками и 23 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** диссертации обосновывается актуальность темы исследования, анализируется степень ее изученности, определяются цели и задачи, раскрываются научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, описываются методология и методы исследования, представляются положения, выносимые на защиту, приводятся данные о степени достоверности и апробации результатов, дается характеристика структуры диссертации, указывается количество публикаций по теме работы, личный вклад автора, а также данные о внедрении результатов исследования в практику.

В **первой главе** «Обзор литературы» анализируется изученность основных проблем, касающихся темы диссертации. Описываются данные современных исследований по генетике, выраженности сосудистой воспалительной реакции при АГ, а также фармакогенетические аспекты гипотензивной терапии.

Вторая глава «Материал и методы исследования», включает дизайн исследования, клиническую характеристику групп с указанием критериев включения и исключения, описание клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования, а также методов статистической обработки данных.

В исследование были включены пациенты (сотрудники органов внутренних дел), состоящие на диспансерном учете в поликлинике ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Алтайскому краю» в период прохождения ежегодной диспансеризации в течении 2016 г. В исследование

были включены 117 мужчин 25-44 лет, средний возраст которых составил $33,42 \pm 2,91$ года.

Пациенты имели диагноз АГ I стадии, установленный на основании жалоб, анамнеза, объективных и дополнительных методов обследования. Верификация диагноза артериальной гипертензии проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013). Стратификацию риска проводили с учетом Европейских рекомендаций по лечению АГ (ESC, 2013).

Критерии включения в исследование: мужской пол; информированное согласие, форма которого одобрена локальным Этическим комитетом АГМУ; верифицированный диагноз АГ I стадии; прием в качестве гипотензивной терапии блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана.

Критерии исключения: женский пол; возраст пациентов младше 25 и старше 44 лет; симптоматические АГ; острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца; пациенты с обострением сопутствующих хронических заболеваний; отказ от участия в исследовании.

На момент верификации диагноза АГ уровень АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов соответствовал 1-2 степени АГ, и в среднем составляло $165,73 \pm 5,49 / 97,54 \pm 3,62$ мм рт. ст. Учитывая преобладание ренинных форм АГ у молодых лиц, пациентам был назначен препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II – лозартан (среднесуточная дозировка 50 мг/сут.) На момент обследования пациенты принимали гипотензивную терапию не менее 6 месяцев.

Пациентам, включенным в исследование, проводилось анкетирование с целью выявления факторов риска, антропометрические измерения, измерение АД по стандартным методикам.

Лабораторные методы исследования включали в себя: определение в сыворотке крови концентраций глюкозы («Vital» (РФ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) («Vital» (РФ), вчСРБ (Axis (Норвегия), ЭТ-1 (Biomedica Medizinprodukte GmbH Co KG (Австрия), ГЦ (Axis (Норвегия). В цельной крови методом ПЦР анализировали полиморфизмы: ген ADD1- α -аддуктин (полиморфизм 1378 G>T (Gly460Trp); ген ангиотензиногена (полиморфизм AGT 704 T>C (Met235Thr); ген рецептора 1 типа для ангиотензина II (AGTR1 1166A>C); ген рецептора 2 типа для ангиотензина II (AGTR2 1675 G>A); ген альдостеронсинтазы (CYP11B2 -344 C>T); ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB 825C>T); гены NO-синтазы (NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T (Gly298Asp) («ДНК-Технология» (РФ).

Функциональные методы исследования включали в себя проведение: при верификации диагноза, а также при прохождении ежегодной диспансеризации - ЭКГ (GE Mac 600), ультразвуковое исследование почек и надпочечников («IU 22» фирмы «Philips»), дуплексное сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов, сосудов почек («IU 22» фирмы «Philips»), Эхо-КГ («IU 22» фирмы «Philips»). СМАД осуществлялось при верификации диагноза АГ, а также для оценки эффективности гипотензивной терапии на момент обследования (комплекса регистрации и обработки ЭКГ и АД «Союз» с программным обеспечением версии 2.10.103.)

Кроме того, все обследуемые пациенты были осмотрены офтальмологом, пациенты с сопутствующей патологией были консультированы соответствующими специалистами.

После регистрации офисного АД, а также после проведения СМАД на фоне гипотензивной терапии пациенты были разделены на 2 группы – достигшие «целевых» уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.) и не достигшие «целевых» уровней АД. Показатели офисного АД и СМАД в группе пациентов достигших «целевых» уровней АД составили $126,55 \pm 7,21 / 82,08 \pm 4,62$ и $122,15 \pm 7,48 / 75,94 \pm 9,61$ мм рт. ст. соответственно. В группе пациентов, не достигших «целевых» уровней, АД по данным офисного измерения и СМАД составило $152,28 \pm 6,99 / 98,57 \pm 3,74$ и $147,66 \pm 5,19 / 94,78 \pm 2,64$ мм рт. ст. соответственно. При анализе факторов риска группы пациентов не различались по возрасту (лет) - $34,71 \pm 2,87$ и $33,92 \pm 3,03$ соответственно; индексу массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) - $29,42 \pm 3,45$ и $30,52 \pm 3,94$; окружности талии (см) - $94,22 \pm 4,37$ и $96,54 \pm 5,02$; концентрации глюкозы (ммоль/л) - $5,58 \pm 0,67$ и $5,78 \pm 0,5$; концентрации ХС ЛПНП (ммоль/л) - $2,39 \pm 1,01$ и $2,59 \pm 1,16$. В группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД был выше процент курильщиков, а также лиц с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (60,8 и 69,56 соответственно) в сравнении с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД (54,25 и 43,61 соответственно).

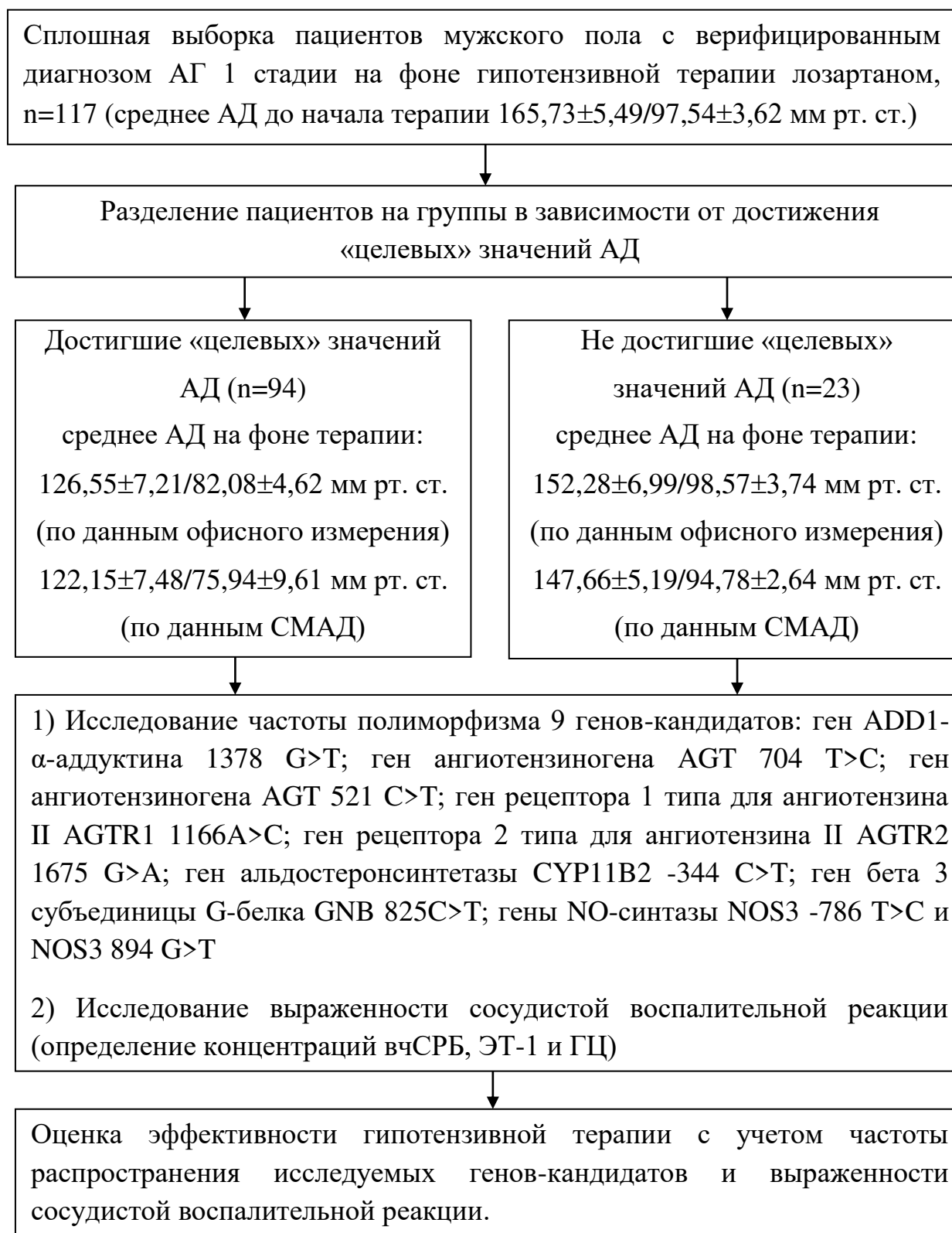


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка полученных результатов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом корреляционного анализа и непараметрическим методом с вычислением критерия χ^2 в таблицах сопряженности с использованием программы STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Вычисление критерия χ^2 в таблицах сопряженности использовалось при оценке распространенности полиморфизма генов-кандидатов с отдельным выделением группы гомозиготных пациентов. Статистическую значимость определяли с помощью критерия значимости Стьюдента (t). Связь между исследуемыми параметрами оценивали с помощью коэффициентов корреляции (r). Для характеристики точности полученных значений определяли 95% доверительный интервал. Статистически значимыми принимались различия $p < 0,05$.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Согласно поставленной задаче 1 в первой серии исследований нами был проведен анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов РААС - ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T, рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166A>C и AGTR2 1675 G>A, альдостеронсинтазы CYP11B2 -344 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД. В таблице 1 представлены данные по частоте полиморфизмов в генах ангиотензина AGT 704 T>C и AGT 521 C>T.

Таблица 1. Сравнительный анализ частоты генотипов полиморфизмов генов ангиотензиногена AGT 704 T>C и AGT 521 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген ангиотензина II (AGT 704 T>C)	ТТ+ТС	51	15	1,29	0,255
	СС	15	8		
Ген ангиотензина II (AGT 521 C>T)	СС+СТ	66	21	5,87	0,015*
	ТТ	0	2		

Примечание: здесь и далее - в разделе вариант полиморфизма: в числителе «дикий тип» + гетерозигота, в знаменателе патологическая гомозигота соответственно; * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма ТТ гена ангиотензина II AGT 521 C>T при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 1, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялась патологическая гомозигота ТТ в гене ангиотензина II AGT 521 С>Т в сравнении с группой пациентов, у которых АД в процессе терапии достигало «целевых» значений.

В таблице 2 представлена частота генотипов полиморфизма в генах рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166А>С и AGTR2 1675 G>А, а также альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 С>Т.

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты генотипов полиморфизмов генов рецепторов 1 и 2 типа для ангиотензина II AGTR1 1166А>С и AGTR2 1675 G>А, альдостеронсинтетазы CYP11B2 -344 С>Т у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 А>С)	AA+AC	61	17	5,40	0,020**
	CC	5	6		
Ген рецептора 2 типа к ангиотензину II (AGTR2 1675 G>А)	GG+GA	36	10	0,84	0,360
	AA	30	13		
Ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 С>Т)	CC+CT	39	12	0,33	0,563
	TT	27	11		

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма CC в гене рецептора 1 типа к ангиотензину II AGTR1 1166 А>С при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 2, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялась патологическая гомозигота CC в гене рецептора 1 типа к ангиотензину II AGTR1 1166 А>С в сравнении с группой пациентов, у которых АД в процессе терапии достигало «целевых» значений.

Согласно задаче 2, следующей частью нашего исследования было проведение анализа частоты генотипов полиморфизмов генов NO-синтазы - NOS3 -786 Т>С и NOS3 894 G>Т у пациентов с артериальной гипертензией

молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты генотипов полиморфизмов генов NO-синтазы - NOS3 -786 T>C и NOS3 894 G>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
NOS3 -786 T>C	TT+TC	40	10	2,03	0,154
	CC	26	13		
NOS3 894 G>T	GG+GT	65	19	8,11	0,004*
	TT	1	4		

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в частоте носительства варианта полиморфизма TT в гене NO-синтазы 894 G>T при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 3, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялись патологические гомозиготы в гене NO-синтазы NOS3 894 G>T в сравнении с группой пациентов, у которых АД в процессе терапии достигало «целевых» значений.

Согласно задаче 3, в следующей серии исследований мы провели анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов - ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты генотипов полиморфизмов генов-кандидатов - ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста в зависимости от достижения «целевых» значений АД (χ^2)

Полиморфизм	Вариант	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 66)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	Кси-квадрат χ^2	p
Ген аддуктина (ADD1 1378 G>T)	GG+GT	64	20	3,23	0,072
	TT	2	3		
Ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T)	CC+CT	61	19	1,81	0,178
	TT	5	4		

Примечание: статистически значимых различий в частоте носительства исследуемых полиморфизмов генов между сравниваемыми группами выявлено не было.

Как видно из таблицы 4, статистически значимых различий в частоте носительства исследуемых полиморфизмов генов между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, которые в процессе терапии не смогли достигнуть «целевых» значений АД выявлено не было.

Таким образом, при оценке частоты генотипов полиморфизмов 9 исследуемых генов в группе пациентов молодого возраста с АГ, не достигших «целевых» значений АД были выявлены статистически значимые отличия в частоте носительства патологических гомозигот в генах AGT 521 C>T, AGTR1 1166 A>C и NOS3 894 G>T по сравнению с группой пациентов, которые в процессе лечения достигли «целевых» значений АД.

В заключительной части исследования, согласно задаче 4, был проведен анализ содержания маркеров системной воспалительной реакции (вЧСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови у пациентов молодого возраста с АГ в зависимости от достижения «целевых» значений АД. С целью оценки возможного влияния некоторых традиционных факторов риска АГ (ИМТ, концентрациями глюкозы и ХС ЛПНП) на исследуемые параметры маркеров системной воспалительной реакции был проведен соответствующий корреляционный анализ по группам, в зависимости от достижения «целевых» значений АД. В таблице 5 представлен сравнительный анализ между концентрациями маркеров системной воспалительной реакции в группах пациентов, в зависимости от достижения «целевых» значений АД.

Таблица 5. Концентрация вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ в сыворотке крови пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от достижения «целевых» значений АД ($X \pm SD$)

Исследуемые параметры	Группы обследованных пациентов		p
	Пациенты, достигшие «целевых» значений АД (n – 94)	Пациенты, не достигшие «целевых» значений АД (n – 23)	
вчСРБ, мг/мл	3,54±1,34	7,21±1,23	p=0,032*
Эндотелин-1, фкмоль/мл	0,34±0,08	0,36±0,07	p=0,231
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,0±4,1	22,1±4,05	p=0,027**

Примечание: * - выявлены статистически значимые различия в концентрациях вчСРБ в сыворотке крови при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД; ** - выявлены статистически значимые различия в концентрациях ГЦ в сыворотке крови при сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 5, в группе пациентов не достигших «целевых» значений АД выявлялись достоверно более высокие концентрации маркеров системной воспалительной реакции (вчСРБ и ГЦ) в сравнении с группой пациентов, которые в процессе лечения достигли «целевых» значений АД.

Корреляционный анализ между маркерами системной воспалительной реакции (вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) и традиционными факторами риска (ИМТ, концентрациями глюкозы и ХС ЛПНП) у обследованных пациентов, в зависимости от достижения «целевых» значений АД представлен в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, корреляционной связи между ИМТ, уровнями глюкозы и ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов достигших «целевых» значений АД в процессе лечения выявлено не было.

Таблица 6. Корреляционный анализ между ИМТ, концентрацией глюкозы, уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$ (1)	ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$ (2)	Глюкоза ($\text{ммоль}/\text{мл}$), $M \pm SD$ (3)	ХС ЛПНП ($\text{ммоль}/\text{мл}$), $M \pm SD$ (4)	r	p
1. вчСРБ, $\text{мг}/\text{мл}$: $3,54 \pm 1,34$	$29,42 \pm 3,45$	$5,58 \pm 0,67$	$2,89 \pm 1,24$	$r_{1-2} -0,148$ $r_{1-3} 0,04$ $r_{1-4} -0,113$	$p_{1-2}=0,147$ $p_{1-3}=0,697$ $p_{1-4}=0,267$
2. ЭТ-1, $\text{фкмоль}/\text{мл}$: $0,34 \pm 0,08$	$29,42 \pm 3,45$	$5,58 \pm 0,67$	$2,89 \pm 1,24$	$r_{1-2} 0,144$ $r_{1-3} 0,065$ $r_{1-4} 0,027$	$p_{1-2}=0,157$ $p_{1-3}=0,524$ $p_{1-4}=0,789$
3. ГЦ, $\text{мкмоль}/\text{л}$: $10,0 \pm 4,1$	$29,42 \pm 3,45$	$5,58 \pm 0,67$	$2,89 \pm 1,24$	$r_{1-2} -0,041$ $r_{1-3} -0,033$ $r_{1-4} -0,01$	$p_{1-2}=0,686$ $p_{1-3}=0,745$ $p_{1-4}=0,917$

Примечание: корреляционной связи между ИМТ, концентрацией глюкозы, уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, достигших «целевых» значений АД не выявлено.

Таблица 7. Корреляционный анализ между ИМТ, концентрацией глюкозы, уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД ($M \pm SD$)

Исследуемые лабораторные показатели, $M \pm SD$ (1)	ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$ (2)	Глюкоза ($\text{ммоль}/\text{мл}$), $M \pm SD$ (3)	ХС ЛПНП ($\text{ммоль}/\text{мл}$), $M \pm SD$ (4)	r	p
1. вчСРБ, $\text{мг}/\text{мл}$: $7,21 \pm 1,23$	$30,52 \pm 3,94$	$5,78 \pm 0,5$	$3,09 \pm 1,11$	$r_{1-2} -0,035$ $r_{1-3} 0,06$ $r_{1-4} -0,163$	$p_{1-2}=0,878$ $p_{1-3}=0,785$ $p_{1-4}=0,479$
2. ЭТ-1, $\text{фкмоль}/\text{мл}$: $0,36 \pm 0,07$	$30,52 \pm 3,94$	$5,78 \pm 0,5$	$3,09 \pm 1,11$	$r_{1-2} 0,257$ $r_{1-3} -0,147$ $r_{1-4} 0,131$	$p_{1-2}=0,261$ $p_{1-3}=0,523$ $p_{1-4}=0,569$
3. ГЦ, $\text{мкмоль}/\text{л}$: $22,1 \pm 4,05$	$30,52 \pm 3,94$	$5,78 \pm 0,5$	$3,09 \pm 1,11$	$r_{1-2} 0,037$ $r_{1-3} 0,083$ $r_{1-4} 0,11$	$p_{1-2}=0,873$ $p_{1-3}=0,719$ $p_{1-4}=0,635$

Примечание: корреляционной связи между ИМТ, концентрацией глюкозы, уровнем ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов с АГ молодого возраста, не достигших «целевых» значений АД не выявлено.

В таблице 7 представлен корреляционный анализ между исследуемыми маркерами системной воспалительной реакции (вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) и ИМТ, концентрацией глюкозы, уровнем ХС ЛПНП в группе обследованных пациентов, не достигших «целевых» значений АД.

Как видно из таблицы 7, корреляционной связи между ИМТ, уровнями глюкозы и ХС ЛПНП и маркерами сосудистой воспалительной реакции (концентрациями вчСРБ, ЭТ-1 и ГЦ) в сыворотке крови пациентов не достигших «целевых» значений АД в процессе лечения выявлено не было.

Таким образом, нами было показано, что в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД выявляются достоверно более высокие уровни вчСРБ и ГЦ по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД ($p=0,032$ и $p=0,027$ соответственно). Корреляционный анализ позволил установить, что вышеуказанные изменения не зависят от таких традиционных факторов риска, как ИМТ, концентрации глюкозы и ХС ЛПНП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа посвящена изучению роли генетических и провоспалительных факторов в эффективности терапии АГ у пациентов молодого возраста. В результате проведенного исследования было показано, что в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД, достоверно чаще выявлялись варианты полиморфизмов в системе генов РААС: гомозиготный вариант ТТ в гене ангиотензина II (AGT 521 C>T), и вариант полиморфизма СС в гене рецептора 1 типа к ангиотензину I (AGTR 1166A>C) по сравнению с группой пациентов, у которых АД достигало «целевых» показателей.

Кроме того, в группе пациентов, не достигших «целевых» значений АД достоверно чаще выявлялись признаки нарушения метаболизма оксида азота, что подтверждалось высокой частотой выявления гомозиготных мутации в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T).

Достоверных различий в частоте полиморфизмов других генов-кандидатов: бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T), аддуктина (ADD1 1378 G>T) и альдостеронсинтетазы (CYP11B2 – 344 C>T) между пациентами, достигшими «целевых» значений АД и пациентами, не достигшими «целевых» значений АД выявлено не было.

Помимо этого, согласно поставленным перед нами задачам, мы попытались оценить возможную связь эффективности гипотензивной терапии лозартаном в группе пациентов молодого возраста с учетом выраженности сосудистой воспалительной реакции.

В результате было показано, что в группе пациентов не достигших «целевых» значений АД, концентрации ГЦ и вчСРБ в сыворотке крови были

достоверно выше по сравнению с группой пациентов, достигших «целевых» значений АД.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что эффективность гипотензивной терапии лозартаном в среднесуточной дозировке - 50 мг в группе пациентов молодого возраста сопряжена с наличием полиморфизмов в генах-регуляторах ренин-ангиотензиновой системы и системы выработки основного вазодилатора – NO, а также повышением концентрации маркеров системной воспалительной реакции – вчСРБ и ГЦ.

Исходя из результатов выполненной работы выделены новые, потенциально значимые персонифицированные генетические и провоспалительные факторы, сопряженные с неэффективностью гипотензивной терапии лозартаном, проводимой в группе пациентов с АГ молодого возраста, учет которых в дальнейшем может способствовать выработке более обоснованных подходов в терапии АГ в указанной группе пациентов.

В результате проведенного исследования поставленные цель и задачи были выполнены полностью.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов молодого возраста с АГ, которые в процессе лечения не достигли «целевых» значений АД, патологические гомозиготы в генах РААС – ТТ AGT 521 C>T, CC AGTR1 1166 A>C встречаются достоверно чаще по сравнению с группой пациентов, у которых уровень АД достиг «целевых» значений.
2. В группе пациентов молодого возраста с АГ, которые в процессе лечения не достигли «целевых» значений АД, патологическая гомозигота в гене NO-синтазы ТТ NOS3 894 G>T встречается достоверно чаще по сравнению с группой пациентов, у которых уровень АД достиг «целевых» значений.
3. При сравнении группы пациентов, не достигших «целевых» значений АД с группой пациентов, которая в процессе лечения достигла «целевых» значений АД, достоверных различий в частоте носительства патологических гомозигот в генах ADD1- α -аддуктина 1378 G>T и бета 3 субъединицы G-белка GNB 825 C>T не выявлено.
4. В группе пациентов не достигших при гипотензивной терапии «целевых» уровней АД были выявлены признаки более выраженного системного воспаления, что подтверждалось соответствующими значениями вчСРБ и ГЦ в сыворотке крови в сравнении с группой пациентов, у которых показатели АД достигли «целевых» значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам молодого возраста с АГ целесообразно проводить оценку полиморфизмов в следующих генах: ангиотензина II (AGT 704 T>C), рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1 1166 A>C), а также в гене NO-синтазы (NOS3 894 G>T) с целью выявления пациентов с высокими рисками неэффективной гипотензивной терапии лозартаном и разработке соответствующих рекомендаций для повышения ее эффективности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Костюченко, Г.И. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов молодого возраста с установленной артериальной гипертензией / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн // Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». – 2014. - № 5.
2. Костюченко, Г.И. Уровень гомоцистеина и вчСРБ в сыворотке крови пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим метаболическим синдромом / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». – 2014. - № 6.
3. Елыкомов, В.А. Интенсивность сосудистого воспаления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне проводимой терапии / В.А. Елыкомов, Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». – 2015. - № 1.
4. Костюченко, Г.И. Уровень маркеров сосудистого воспаления у молодых пациентов с артериальной гипертензией на фоне гипотензивной терапии / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Здоровье и образование в 21 веке. – 2016. - № 9 (18). – С. – 48-51.
5. Костюченко, Г.И. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмами генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Здоровье и образование в 21 веке. – 2017. - № 10 (19). – С. – 106-108.
6. Костюченко, Г.И. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмами генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г.И. Костюченко, О.Г. Вьюн, Л.А. Костюченко // Здоровье и образование в 21 веке. – 2018. - № 2 (20). – С. – 46-49.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
вчСРБ	- высокочувствительный С-реактивный белок
ГЦ	- гомоцистеин
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМТ	- индекс массы тела
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1	- эндотелин-1
NO	- оксид азота