

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ AGT, AGTR1 И ВЫРАЖЕННОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ МАСКИРОВАННОЙ И СТАБИЛЬНОЙ ФОРМАХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Щварц Ю.Г.,
Елькина А.Ю.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: lyana_n@mail.ru

В проведенном сплошном скринирующем исследовании с участием 423 молодых лиц мужского и женского пола в возрасте от 20 до 27 лет (59 % женщины и 41 % – мужчины) установлено, что маскированная артериальная гипертензия (МАГ) выявлялась в 12,3 % случаев, стабильная АГ – в 9 %. Наследственную отягощенность по ранним ССЗ отмечалась у всех лиц с МАГ (100 %), а также 50 % лиц со стабильной АГ, и 56 % «нормотоников», при этом в половине случаев у всех обследуемых факт наследственной отягощенности по АГ был ассоциирован с «мутантной» аллелью гена AGT (полиморфизм M268T) и аллелью A1666C гена AGTR1. Наличие «мутантных» аллелей гена AGT полиморфизма M268T и «мутантного» аллеля A1666C гена AGTR1 определялось у 50% молодых лиц с МАГ и у 50% молодых лиц со стабильной АГ. Наиболее высокая распространенность поведенческих факторов риска определяла у лиц с МАГ (в 50 % и 50 %), по сравнению с лицами, имеющим стабильную АГ (50 % и 25 %) и «нормотониками» (25 % и 14 %). Избыточную массу тела имели лица со стабильной АГ (28,4 (27,4;29,7) кг/м²), а у лиц с МАГ определялась тенденция к большему значению ОТ (77,2 (65,1;82) см) и ОБ (98 (93,2;104) см). Анализ уровней «офисного» АД достоверно указывал на более высокое «офисное» САД у лиц с МАГ (120 (110;130) мм рт. ст.) по сравнению с «нормотониками» (108,5 (100;118) мм рт. ст.), но более низкие по сравнению с лицами со стабильной АГ (139 (132,3;140) мм рт. ст.). Лица с МАГ и стабильной АГ имели превалирующие изменения по поведенческим особенностям и кардиоваскулярным факторам риска, формирующим фенотипическое проявление данного заболевания.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, клинико-генетические факторы риска, лица молодого возраста.

POLYMORPHISM OF AGT, AGTR1 GENES AND INTENSITY OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN YOUNG SUBJECTS WITH MASKED AND STABLE ARTERIAL HYPERTENSION

Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P., Schwarts Y.G.,
Elkina A.Y.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: lyana_n@mail.ru

A full-design screening study included 423 young men and women. Masked arterial hypertension (MHT) was detected in 12.3% of cases, stable arterial hypertension (SHT) – in 9%. Family history of early cardiovascular diseases was observed in all patients with MHT (100%), as well as in 50% of SHT individuals and in 56% of «normotensives». In half of all studied groups the fact of family hypertension history was associated with «mutant» allele of AGT gene (M268T polymorphism) and allele A1666S of AGTR1 gene which are responsible for hypertension development. The presence of «mutant» alleles M268T polymorphism of AGT gene and «mutant» allele A1666S of AGTR1 gene was determined in 50% of young subjects with MHT and in 50% of young SHT subjects. The highest prevalence of behavioral risk factors was determined in a group of subjects with MHT (50 % and 50 %), as compared to those with stable hypertension (50% and 25%) and «normotensives» (25% and 14%). Assessment of anthropometric indices showed overweight in subjects with stable hypertension (28.4) kg/m². In MHT subjects there was the trend towards increasing waist measurement (77.2 sm) and hip width (98 (93.2; 104) sm). Analysis of «office» blood pressure levels indicates a higher «office» systolic BP in MHT patients (120 mm Hg) as compared to «normotensives» (108.5 mm Hg, but lower values of BP compared to subjects with stable hypertension (139 mm Hg). Subjects with MHT and SHT had prevalence changes in behavioral aspects and cardiovascular risk factors that form phenotypic features of the disease.

Keywords: young subjects, masked arterial hypertension, clinical and genetic risk factors.

Лидирующие позиции в структуре хронических неинфекционных заболеваний продолжают занимать болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением

(АД), распространенность которых среди лиц молодой возрастной группы (от 18 до 30 лет) составляет от 3,4 % до 40,7 % [7]. Особую значимую роль данная патология сердечно-сосудистой системы (ССС) приобретает при доказанном факте ее низкого уровня своевременного диагностирования, ввиду длительно протекающей последней в асимптомной форме АГ – маскированной АГ (МАГ) у молодых пациентов [4,7,8].

Механизм развития АГ в молодом возрасте полиэтиологичен. В научных трудах неоднократно было доказано, что уровень АД зависит как от кардиоваскулярных и средовых факторов, так и от генетических маркеров, влияющие на индивидуальный риск развития данной патологии [1,2,4-5].

Генетические факторы при развитии АГ могут являться одной из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков. Из генов-кандидатов, обуславливающих АГ, научный и практический интерес отводится генам, вовлеченным в регуляцию АД: ген ангиотензиногена (AGT) с полиморфизмом T207M (C>T) и M268T (T>C), и ген рецептора ангиотензиногена (AGTR1) с полиморфизмом A1666C (A>C) [5-7,10-11].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложную цепь биохимических реакций, участвующих в регуляции АД. При этом она может воздействовать на ССС как путем вазоконстрикции и задержки воды и натрия, так и путем трофических эффектов и влияния на функцию эндотелия [1,4].

Неоднократно исследователями было показано, что высокий уровень АД может реализоваться фенотипически при совокупности и экспрессии неблагоприятных аллелей генов РААС: гена AGT ангиотензиногена (полиморфизм T207M (C>T) и M268T (T>C)) и гена AGTR1 (полиморфизм A1666C (A>C)) рецептора 1 типа ангиотензина-II [5-7,10-11]. Патогенетически изменения гена AGT реализуются повышением содержания ангиотензиногена в крови, а при изменении в гене AGTR1, в свою очередь, отмечается повышенная чувствительность рецепторов к ангиотензину-II, что запускает, таким образом, механизм развития АГ. Именно на фоне генетической предрасположенности кардиоваскулярные и средовые факторы оказывают наиболее значимое влияние на развитие данной патологии [7].

В соответствии со сложившейся эпидемиологической обстановкой по ХНИЗ, и, в частности, по кардиоваскулярной патологии, с преобладанием одной из ее форм – АГ, наиболее перспективным направлением в решении комплекса превентивных, предиктивных и лечебных задач является внедрение в практику профилактических обследований,

генетического тестирования и разработки алгоритмов прогностической оценки предрасположенности к данной патологии.

Цель: изучить влияние кардиоваскулярных и клинико-генетических факторов риска и полиморфизм T207M (C>T) и M268T (T>C) гена AGT и гена AGTR1 (полиморфизм A1666C (A>C)) ренин-ангиотензиновой системы у лиц молодого возраста при маскированной (МАГ) и стабильной артериальной гипертензии (САГ).

Материалы и методы. Проведено сплошное скринирующее исследование 423 молодых лиц мужского и женского пола в возрасте от 20 до 27 лет, средний возраст 22 года, из которых 59 % составляли женщины и 41 % – мужчины. Все обследуемые лица являлись студентами старших курсов медицинского университета, знающие о нозологических формах сердечно-сосудистых заболеваний, о провоцирующих факторах риска (ФР), а также о профилактических мероприятиях по данным заболеваниям.

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института кардиологии ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России г. Саратова и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех лиц было получено письменное информированное согласие.

Критерии не включения: лица с верифицированной сопутствующей патологией, сахарным диабетом, врожденными особенностями развития, беременные, женщины, использующие гормональную терапию и пероральную контрацепцию, а также спортсменки.

Включенные в исследование лица накануне оповещались о предстоящем комплексе обследований и получали индивидуальные указания о поведении в течение всего времени до обследования.

Все лица прошли общеклиническое обследование, которое включало в себя: физикальный осмотр с определением основных антропометрических показателей – рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, анкетирование по выявлению и оценке поведенческих факторов риска, данных жалоб и анамнеза. В лабораторно-инструментальный скрининг у всех лиц входило определение тощакового уровня креатинина, липидный спектр (уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)), электрокардиографию в 12 стандартных отведениях (ЭКГ); у лиц с АГ (стабильной и маскированной формами) – суточное мониторирование артериального давления (СМАД), доплерэхокардиографическое исследование (ДопплерЭХОКГ); у 77 человек из всей группы было выполнено генетическое исследование полиморфизма T207M (C>T) и M268E (T>C) гена AGT и гена AGTR1 (полиморфизм A1666C

(A>C) методом пиросеквенирования ДНК с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24».

Определение «офисного» уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) аускультативным методом согласно Европейским Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013 года было выполнено всем включенным в исследование лицам [7].

Диагноз стабильной АГ выставлялся согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 года [7].

У лиц, не имеющих в анамнезе повышенных цифр АД с показателями «офисного» АД<140/90 мм рт. ст. был выполнен тест с добровольной 30-секундной задержкой дыхания и СМАД для выявления МАГ [3]. Согласно методике проведения пробы, а также ранее выполненного оповещения студентов об определенных ограничениях для большей достоверности пробы, обследуемые за 72 часа до начала обследования не принимали лекарственных препаратов, за 2 часа не принимали тонизирующих, стимулирующих напитков и воздерживались от интенсивных физических нагрузок, курения и других факторов, способствующих повышению АД, а непосредственно перед тестом отдыхали на протяжении 30 минут в положении сидя. Тест с задержкой дыхания проводился согласно методике: [3] проводилось исходное определение «офисного» АД не менее двух раз в положении сидя, а затем выполнялась 30-секундная задержка дыхания с помощью носового зажима (с предупреждением не делать глубокий вдох перед задержкой дыхания). Результат теста с добровольной 30-секундной задержкой дыхания считался положительным при АД \geq 140/90 мм рт. ст. и отрицательным при значении АД<140/90 мм рт. ст.

После выполнения теста с задержкой дыхания, всем обследуемым лицам (при положительном и отрицательном результате пробы) через сутки проводилось 24-часовое СМАД в амбулаторных условиях для верификации, подтверждения/исключения диагноза АГ. СМАД выполнялось при соблюдении студентами их обычной повседневной активности. В процессе мониторинга уровень АД регистрировался с 15-минутными интервалами во время дня и с 30-минутными интервалами в ночное время суток. По выполнению исследования анализировались следующие показатели: среднее значение АД и вариабельность АД за сутки, среднее значение САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также среднее значение вариабельности САД и ДАД в соответствующий период суток. АГ диагностировалась согласно общепринятым критериям при среднем дневном САД \geq 135 мм рт. ст., или среднем дневном ДАД \geq 85 мм рт. ст., или среднем ночном САД \geq 120 мм рт. ст., или среднем ночном ДАД \geq 70 мм рт. ст. [7].

Диагноз МАГ ставился на основании существующих критериев Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESC/ESH 2013 г.: сочетания у пациента нормальных значений офисного АД (<140/90мм.рт.ст) и повышенных значений АД по результатам СМАД [9], а также положительного теста с задержкой дыхания [3,7].

Статистический анализ проводился пакетом STATISTICA 7.0, EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова, средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием Н критерия Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks and Median Test.

Результаты и обсуждение. Из включенных в исследование лиц (423 человек) количество женщин, участвующих в исследовании, с небольшим преобладанием превысило количество мужчин и составило, соответственно, 59 % и 41 %. Средний возраст студентов мужского и женского пола не отличался и составлял у обеих групп по медиане с поквартильным разбросом 22 (21;22) лет.

Внутригрупповое распределение лиц согласно уровню АД и наличию/отсутствию различных форм АГ (маскированной и стабильной) имел следующее процентное соотношение: МАГ выявлялась в 12,3 % случаев, стабильная АГ – в 9%, 78,7% составили «нормотоники». Полученная нами выявляемость МАГ среди лиц молодого возраста сопоставима с аналогичными показателями ряда авторов [3,8].

Различий по возрасту между пациентами всех групп не было.

При оценке антропометрических показателей избыточную массу тела имели только лица со стабильной АГ (табл. 1). У лиц с МАГ и «нормотоников» признаков метаболического синдрома и ожирения выявлено не было, однако, определялась тенденция к большему значению ОТ и ОБ у обследуемых с МАГ (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические характеристики обследуемых

Параметры	«Нормотоники»	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks and Median Test, p
Возраст, лет	22 (21;22)	22 (21;22)	21,5 (20,8;22,3)	0,4558
Вес, кг	61 (50;74,25)	62 (51;75,8)	89 (87,9;92,25)	0,0072
ИМТ, кг/м ²	20,4 (19,0;24,3)	20,7 (19,2;23)	28,4 (27,4;29,7)	0,0092
ОТ, см	73,5 (64,8;77,5)	77,2 (65,1;82)	97 (95,88;99)	0,0041
ОБ, см	95,5	98	111	0,0217

	(90;101)	(93,2;104)	(105,5;116,3)	
--	----------	------------	---------------	--

Примечание: Результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер.

Клинически важным фактом явился анализ уровней «офисного» АД, имеющий достоверные показатели по САД ($p=0,0180$), указывающие на более высокие цифры «офисного» САД у лиц с МАГ (120 (110;130) мм рт.ст.) по сравнению с «нормотониками» (108,5 (100;118) мм рт.ст.), но более низкие по сравнению с лицами со стабильной АГ (139 (132,3;140) мм рт.ст. по медиане с поквартильным разбросом). Обращает внимание также четкая тенденция к значениям, превышающим таковые по уровню ДАД и ЧСС у лиц с МАГ по сравнению с нормотониками, но более низкие, чем у лиц со стабильной АГ, не имеющие степени достоверной значимости (табл. 2).

Таблица 2

Уровень «офисного» артериального давления и частоты сердечных сокращений
у обследуемых групп

Параметры	«Нормотоники»	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks and Median Test, p
Систолическое «офисное» АД, мм рт.ст.	108,5 (100;118)	120 (110;130)	139 (132,3;140)	0,0180
Диастолическое «офисное» АД, мм рт.ст.	70 (61,5;71,25)	79 (78;80)	85 (78;90)	0,0059
ЧСС, уд/мин	66 (62;70)	74 (66;86)	76 (70;83)	0,0333

Примечание: Результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Дислипидемия и снижение СКФ у обследуемых в группах не наблюдались, но отмечалась тенденция к более высоким показателям липидного спектра среди лиц с МАГ и стабильной АГ по сравнению с «нормотониками», не достигающая степени статистической значимости (табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные показатели у обследуемых групп

Параметры	«Нормотоники»	Лица с МАГ	Лица со стабильной АГ	Kruskal – Wallis ANOVA by
-----------	---------------	------------	-----------------------	---------------------------

				Ranks and Median Test, p
Общий холестерин, мг/дл	4 (3,6;4,3)	4,1 (3,71;4,54)	4,15 (3,85;4,65)	0,6919
Триглицериды, мг/дл	1,095 (0,89;1,3)	1,04 (0,9;2,15)	1,02 (0,9;1,11)	0,1805
ЛПВП, мг/дл	1,35 (1,3;1,5)	1,25 (0,96;1,42)	1,24 (1,22;1,27)	0,0806
ЛПНП, мг/дл	2,1 (1,8;2,32)	2,17 (1,85;2,34)	2,3 (1,99;2,85)	0,6109
Креатинин, мкмоль/л	78,5 (70,5;84)	75,3 (73;82)	71,5 (70,75;74,5)	0,2191

Примечание: Результаты представлены в виде медианы, поквартильного разброса [25-75 перцентиль]. Для расчета межгрупповой достоверности использован критерий Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия, ЛПНП –липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

При анализе результатов генетического исследования установлено, что «мутантные» аллели (т.е. отвечающие за повышенный риск развития АГ) полиморфизма T207M (C>T) гена AGT реже ассоциированы с выявляемостью стабильной АГ (в 25 % случаев), чем «мутантные» аллели полиморфизма M268T (T>C) гена AGT (табл. 4).

Таблица 4

Анализ полиморфизма гена AGT и AGTR1 у обследуемых групп

Признаки	Ген AGT		Ген AGTR1
	«мутантный» аллель полиморфизма T207M (C>T)	«мутантный» аллель полиморфизма M268T (T>C)	«мутантный» аллель A1666C (A>C)
Выявляемость «мутантного» аллеля среди всей группы обследуемых, %	34	72	41
Выявляемость «мутантного» аллеля среди лиц с МАГ, %	50	50	50
Выявляемость «мутантного» аллеля среди лиц со стабильной АГ, %	25	50	50
Выявляемость «мутантного» аллеля среди «нормотоников», %	35	76	38

Примечание: Результаты представлены в виде абсолютного числа (% от общего числа). МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия.

Согласно литературным данным по представленным генетическим исследованиям последних лет – ассоциация между полиморфизмом T207M (C>T) и развитием АГ в современном медицинском сообществе остается спорной [11]. Так, в проведенном метаанализе в 2014 году рядом авторов – L. Xiaoyang и коллег, об ассоциации между полиморфизмом T207M (C>T) (T174M) и развитием эссенциальной АГ данных за четкую связь заболевания и генетической предрасположенности данного полиморфизма в Азиатской и Европейской популяции получено не было [11].

В выполненном исследовании наличие «мутантных» аллелей гена AGT полиморфизма M268T и «мутантного» аллеля A1666C (A>C) гена AGTR1 определялось у одинакового количества обследуемых с АГ: у 50% молодых лиц с МАГ и у 50% молодых лиц со стабильной АГ. Полученные нами данные не имеют значимых различий с таковыми показателями и тенденциями крупных зарубежных и российских исследований последних лет [7]. В работе А.М. Шестакова показано, что полиморфизм M268T (M235T) гена AGT и полиморфизм A1666C гена AGTR1 ассоциированы с развитием АГ у русских жителей Центрального Черноземья при патологическом влиянии кардиоваскулярных и средовых факторов различной природы в возрасте после 35 лет [6]. Singh D. и соавторами в исследовании реализация полиморфизма M268T гена AGT и A1666C гена AGTR1 выявили четкую статистически достоверную связь участия полиморфизма M268T (M235T) гена AGT при развитии эссенциальной АГ у женщин Южной Индии [10].

Встречаемость полиморфизма T207M гена AGT в европейских популяциях согласно ряду исследований составляет 10-15%, а полиморфизма M268T гена AGT – 15-20% [9]. Нами получены более высокие показатели, составляющие 34% и 72%, соответственно (табл. 4).

Следует отметить, обращая на себя внимание значимый процент (81%) выявления «мутантного» аллеля M268T у лиц молодого возраста имеющих при обследовании нормальные цифры АД – «нормотоников». Однако, с учетом патогенетического подхода в развитии АГ не исключено, что данная группа лиц может перейти в группу риска при воздействии кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска по запуску каскада инициации формирования АГ.

В тоже время при проведении анкетирования по наследственной отягощенности по ССЗ учитывался факт семейного анамнеза ранних кардиоваскулярных заболеваний у родственников мужского пола в возрасте моложе 55 лет и женского пола – моложе 65 лет [7].

При заполнении анкеты-опросника наследственную отягощенность по ранним ССЗ, в частности, по АГ отметили все лица с МАГ (100%), а также 50% лиц со стабильной АГ, и 56% «нормотоников». Следует подчеркнуть, что в половине случаев у всех исследуемых групп факт наследственной отягощенности по АГ был ассоциирован с «мутантной» аллелью

гена AGT (полиморфизм M268T) и аллелью A1666C гена AGTR1, ответственными за развитие АГ (табл. 5).

Таблица 5

Факт наследственной отягощенности по артериальной гипертензии у обследуемых групп

Показатель	«Нормотоники»	МАГ	Стабильная АГ
Наследственная отягощенность по АГ, %	56	100	50
Ассоциация факта наследственной отягощенности по АГ с мутацией аллели M268T гена AGT и аллели A1666C гена AGTR1, %	51	50	50

Примечание: Результаты представлены в виде абсолютного числа (% от общего числа). МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия.

Доказано, что поведенческие факторы риска (ранний возраст начала курения – до 16 лет, диетические погрешности в виде более частого досаливания уже приготовленной пищи, употребления продуктов питания, содержащих повышенное количество соли, нарушение режима сна и бодрствования, обусловленных работой в ночные часы и недостаточным количеством сна), при наличии генетических маркеров по развитию АГ в совокупности приводит к запуску патогенетического каскада инициации АГ [2,5-6,10-11]. Полученные данные по более низкой выявляемости «мутантного» генотипа у лиц с МАГ и стабильной АГ, по сравнению с «нормотониками» сочетаются в обследуемых группах с превалирующими показателями по поведенческим особенностям и наличию кардиоваскулярных факторов риска, участвующих в формировании АГ (табл. 6).

Таблица 6

Поведенческие факторы риска, особенности пищевого поведения у обследуемых лиц

Факторы риска	«Нормотоники»	МАГ	Стабильная АГ
ранний возраст начала курения, % обследуемых	14	50	25
Досаливание уже приготовленной пищи и более частое употребление колбасных изделий и консервантов с повышенным содержанием соли, % выявления	25	50	50

Примечание: Результаты представлены в виде абсолютного числа (% от общего числа). МАГ – маскированная артериальная гипертензия, АГ – артериальная гипертензия.

Анкетирование по оценке пищевого поведения как фактора риска избыточного потребления соли в ее чистом и скрытом виде (в консервантах, колбасных изделиях)

выявило преобладающие показатели у группы лиц с МАГ и стабильной АГ, составляющие половину лиц из обследуемых групп (50%).

Оценка отношения к курению в виде раннего возраста начала курения выявлена у половины всех лиц с МАГ (в 50 % случаев), в 25 % при стабильной АГ и в 14% у «нормотоников».

Таким образом, наиболее высокая распространенность поведенческих факторов риска определяется среди группы студентов с МАГ, по сравнению с лицами, имеющими стабильную АГ и «нормотониками».

Проведенный анализ по ассоциации более высоких значений «офисного» АД с «мутантным» генотипом (полиморфизм М268Т гена AGT и А1666С гена AGTR1) в обследуемых группах также закономерных тенденций не дал.

При расчете отношения шансов (OR) риска развития АГ на фоне генных мутаций (по таблице сопряженности) получено: шанс лиц с АГ иметь «мутантный» генотип равен = 1:1, в то время как шанс «нормотоников» иметь «мутантный» генотип равен = 28:9 (3,111), OR = 0,321 (меньше единицы), что свидетельствует о невысокой вероятности развития АГ у «нормотоников» на фоне генетической предрасположенности и низких показателях средовых и поведенческих факторов риска (табл. 7).

Таблица 7

Расчет отношения шансов развития артериальной гипертонии при наличии «мутантных» генотипов

Шанс найти фактор риска в группе с артериальной гипертонией	1
Шанс найти фактор риска у «нормотоников»	3,111
Отношение шансов (OR)	0,321
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,902
Нижняя граница 9 5% ДИ (CI)	0,055
Верхняя граница 95 % ДИ (CI)	1,883

Выводы:

1. «Мутантные» аллели полиморфизма М268Т гена AGT и «мутантный» аллель А1666С (А>С) гена AGTR1, отвечающие за развитие и предрасположенность к АГ, имеет каждый второй пациент с МАГ и стабильной АГ.

2. Лица с МАГ и стабильной АГ, наряду с более низкими показателями выявляемости «мутантного» генотипа при сравнении с «нормотониками», имеют преобладающие изменения по поведенческим особенностям и кардиоваскулярным факторам риска, формирующим фенотипическое проявление данного заболевания.

3. Развитие у лиц молодого возраста МАГ и стабильной АГ обусловлено сочетанием как клинико-генетических особенностей, так и кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска.

Список литературы

1. Алмазов В.А. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно-генетических исследований / В.А. Алмазов, Е.И. Шварц, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т. 6. – № 21. – С. 7-15.
2. Лямина Н.П. Оксид азота и артериальная гипертензия / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, А.Г. Сипягина // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1. – 218 с.
3. Лямина Н.П. Прогностическая ценность теста 30-секундной задержки дыхания в диагностике маскированной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / Н.П. Лямина, М.Л. Смит, А.В. Наливаева, С.В. Лямин, Е.В. Манухина, В.Н. Сенчихин и др. // Фарматека. – 2015. – № 9. – С. 63-67.
4. Лямина С.В. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертензии / С.В. Лямина, Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, К.А. Додина // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10. – С. 16-20.
5. Маркель А.Л. Генетика артериальной гипертензии // Вестник российской академии наук. – 2008. – Т. 78. – № 3. – С. 235-246.
6. Шестаков А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья: дис. ... канд. мед. наук // Москва, 2010. – 165 с.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – № 7. – P. 1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
8. Fagard RH Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis / Fagard RH, Cornelissen VA. // J. Hypertens. – 2007. – № 25. – P. 2193–2198.
9. Liljedahl U. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response / Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, Kurland L, Lindersson M, Kahan T. // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13. – № 1. – P. 7-17.
10. Singh D. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / Singh D, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, Karthikeyan M. //

BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-10.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053>.

11. Xiaoyang L. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / Xiaoyang L, Yang Z, Peng D, Hua D, Yi L, Qian Z et al. // Genetics and Molecular Biology. – 2014. – Vol. 37. – № 3. – P. 473-9. doi: 10.1590/S1415-47572014000400001.