

Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц

Елькина А. Ю.¹, Акимова Н. С.¹, Шварц Ю. Г.¹, Мартынович Т. В.¹, Федотов Э. А.²

¹ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского”

Минздрава России. Саратов; ²ООО “Медицинский Di центр”. Саратов, Россия

Цель. Изучить связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции сосудистого тонуса (артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при проведении ортостатической пробы у молодых лиц.

Материал и методы. В исследовании участвовали 75 относительно здоровых добровольцев европеоидной расы в возрасте 20-25 лет. Критерием исключения стало наличие органической патологии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Регуляция сосудистого тонуса оценивалась путем проведения активной ортостатической пробы. Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Результаты. Лица с наличием в генотипе аллеля риска С полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1* имеют более низкую ЧСС в положении лежа. Пульсовое давление (ПД) у этих лиц на первой мин после подъема оставалось на более высоких значениях. Самое высокое ПД на первой мин, а также ЧСС наблюдались у лиц, в генотипе которых одновременно присутствуют аллель риска полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1* и полиморфизма Т207М С>Т гена *AGT*. У лиц, носителей мутантного аллеля полиморфизма А1666С А>С гена *AGTR1*, через 1 мин ортостаза диастолическое АД (ДАД) в меньшей степени увеличилось, а ПД снизилось “слабее” по отношению к исходным значениям. Присутствие в генотипе полиморфизма М268Т Т>С гена *AGT* было ассоциировано с менее высо-

ким систолическим АД (САД) на первой мин ортостаза, а также менее значимым увеличением ДАД. Лица, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55M А>Т гена *PON1*, имели более низкие САД и ПД в положении лежа. Наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 С>Т гена *APOC3* ассоциировано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой мин после подъема, при этом у таких лиц наблюдался более выраженный прирост ЧСС после подъема.

Заключение. Имеется значимая связь между изучаемыми полиморфными вариантами генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателями сосудистого тонуса в условиях ортостаза, что может являться предиктором раннего развития гипертонии.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ортостатическая проба, молодые лица.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):45–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-45-50>

Поступила 06/02-2019

Получена рецензия 22/02-2019

Принята к публикации 18/03-2019



Vascular control parameters and gene polymorphism associated with cardiovascular risk in young and relatively healthy individuals

Elkina A. Yu.¹, Akimova N. S.¹, Schwartz Yu. G.¹, Martynovich T. V.¹, Fedotov E. A.²

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; ²LLC Medicinskij Di centr, Saratov, Russia

Aim. To study the relationship of polymorphism of *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* genes and Vascular control parameters (blood pressure — BP and heart rate — HR) when performing an orthostatic test in young individuals.

Material and methods. The study involved 75 relatively healthy Caucasian volunteers aged 20-25 years. The exclusion criterion was the presence of cardiovascular and central nervous pathologies. Vascular control was assessed by conducting an active orthostatic test. Identification of gene polymorphism was carried out by the method of deoxyribonucleic acid pyrosequencing.

Results. Persons with the presence of the risk C allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene have a lower heart rate in the prone position. The pulse pressure (PP) of these persons in the first minute after the rise remained at higher values. The highest levels of PP in the first minute as well as heart rate were observed in individuals

whose genotype simultaneously contains the risk allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene and T207M C>T polymorphism of the *AGT* gene. After 1 min of orthostasis in individuals carrying the mutant allele of the A1666C A>C polymorphism of the *AGTR1* gene diastolic blood pressure (DBP) increased lesser, and the pulse pressure decreased “weaker” in relation to the initial values. The presence of the M268T T>C polymorphism of the *AGT* gene in the genotype was associated with a less high systolic blood pressure (SBP) at the first minute of orthostasis, as well as a less significant increase in DBP. Persons whose genotype contains the T allele of the L55M А>Т polymorphism of the *PON1* gene had a lower SBD and PP in the prone position. The presence in the genotype of the T allele of the -482 С>Т polymorphism of the *APOC3* gene is associated with lower rates of DBP in the prone position and SBP on the first minute after the rise. Also these individuals showed a more pronounced heart rate increase after the rise.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: hromyh.anastasiya@mail.ru

Тел.: +7 (987) 832-22-34

[Елькина А. Ю.* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3036-9613, Акимова Н. С. — д.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-5935-2655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0002-5205-7311, Мартынович Т. В. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-3939-6343, Федотов Э. А. — к.м.н., зав. отделением лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3563-5535].

Conclusion. There is a significant relationship between the studied polymorphic variants of the *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* genes and vascular control parameters in the context of orthostasis. It may be a predictor of early development of arterial hypertension.

Key words: genetic polymorphism, orthostatic test, young persons.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):45–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-45-50>

Elkina A. Yu. ORCID: 0000-0002-3036-9613, Akimova N. S. ORCID: 0000-0002-5935-2655, Schwartz, Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311, Martynovich T. V. ORCID: 0000-0002-3939-6343, Fedotov E. A. ORCID: 0000-0003-3563-5535.

Received: 06/02-2019 **Revision Received:** 22/02-2019 **Accepted:** 18/03-2019

АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОП — ортостатическая проба, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, САС — симпатoadреналаовая система, СТ — сосудистый тонус, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, *AGT* — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора ангиотензина II, *APOC3* — ген аполипопротеина С-3, *PON1* — ген параоксоназы 1.

Нарушение регуляции сосудистого тонуса (СТ) значительно ухудшает качество жизни, является одним из факторов кардиоваскулярного риска и может быть предвестником развития стойкой артериальной гипертензии [1].

Очевидно, перспективной является диагностика доклинических стадий сосудистой патологии. Одним из направлений в этом контексте может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к развитию нарушений регуляции СТ, и определение возможности развития подобных расстройств. Вероятно, анализу должны подвергаться гены, связанные с состоянием центральной нервной системы (ЦНС) и гуморальных систем, участвующих в поддержании нормального артериального давления (АД). Ранее было показано, что у больных ишемической болезнью сердца морфофункциональные особенности ЦНС ассоциируются с генами регуляции АД (*AGT*, *AGTR1*), а также генами липидного спектра (*APOC3*, *PON1*) [2, 3]. Есть основания также считать перспективным исследование в этом контексте генов, участвующих в обмене липидов [2-4]. В этой связи анализ полиморфизма нуклеотидов генов, ассоциированных с факторами кардиоваскулярного риска, при наличии нарушений регуляции СТ, может быть актуален.

Одним из информативных и наиболее физиологичных тестов состояния регуляции СТ является ортостатическая проба (ОП) [5]. В течение многих десятилетий она используется не только для оценки “функционального статуса”, но и с целью определения тяжести вегетососудистых нарушений, следовательно, выявленные изменения могут быть предикторами развития кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования: изучить связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции СТ — АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), при проведении активной ОП у молодых, относительно здоровых лиц.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 75 относительно здоровых добровольцев в возрасте 20-25 лет (средний возраст — 21,3 года), после получения их информирован-

ного согласия. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета.

В исследование включали только лиц европеоидной расы. Критерием исключения стало наличие органической патологии сердечно-сосудистой системы и ЦНС, диагностика которой проводилась путем сбора жалоб, анамнеза, объективного обследования и анализа медицинской документации.

Регуляция СТ оценивалась путем проведения активной ОП. В рамках представленного исследования использовались анализ показателей, полученных в положении лежа, через 1 и 5 мин после перемены положения тела. В первую мин изучаемые показатели в значительной мере отражают переходные процессы в системе кровообращения. На 5 мин можно судить о достижении устойчивого состояния в системе регуляции СТ при вертикальном положении тела. Представляется, динамика изучаемых показателей косвенно, но достаточно информативно свидетельствует о состоянии регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы [5].

Идентификация полиморфизма генов проводилась методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью системы генетического анализа “РугоMark Q24”. При исследовании полиморфизма применяли следующие последовательности для анализа:
APOC3 -455 C>T (rs2854116): CAC/TCCCCAGCCCAAG
APOC3 -482 C>T (rs2854117): CT/CGGTCTTCTGT
PON1 L55M A>T (rs854560): A/TGTCTTCAGA
PON1 Q192R A>G (rs662): T/CGTAAGTAGG
AGT T207M C>T (rs4762): G/ATGGACAGCA
AGT M268T T>C (rs699): A/GTCAGGGAGCA
AGTR1 A1666C A>C (rs186): A/CTTAGCTACT

Ген аполипопротеина С-3 (*APOC3*) кодирует аполипопротеин С3, который входит в состав липопротеинов очень низкой плотности, ингибирует липазы печени, замедляя процесс распада триглицеридов, и участвуя таким образом в развитии атеросклероза и другой кардиоваскулярной патологии [6]. Анализировали две точечные мутации гена *APOC3*: -455 T>C (rs2854116) и -482C>T (rs2854117).

Ген параоксоназы 1 (*PON1*) кодирует фермент параоксоназу 1, ответственный за гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений, а также обладающий антиокислительными и антиатерогенными свойствами [7]. Изучали полиморфизм L55M A>T (rs854560) и Q192R A>G (rs662) гена *PON1*.



Рис. 1 Средние показания ЧСС и АД во время проведения ОП.

Кроме того, исследовали полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1 типа (*AGTR1*) A1166C A>C (rs5186), аллель риска С которого приводит к повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов к нормальному уровню ангиотензина II [8].

Также изучали полиморфизм гена ангиотензиногена (*AGT*) (кодирует белок ангиотензиноген) T207M C>T (rs4762) и M268T T>C (rs5186) [9].

Для обработки результатов применялись непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Гамма), однофакторный дисперсионный анализ “ANOVA”, а также для каждого исследуемого полиморфизма метод множественных сравнений с применением

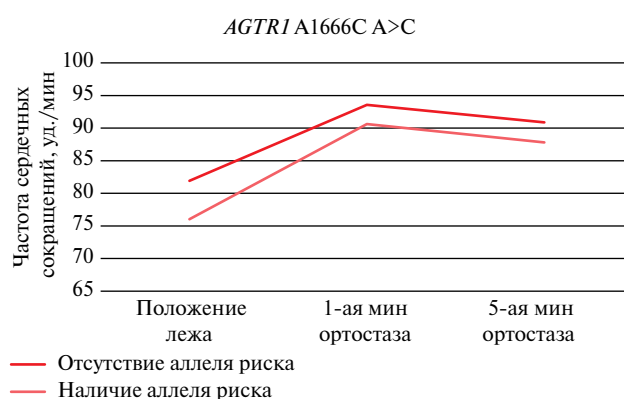


Рис. 2 Показатели ЧСС у лиц с отсутствием/наличием аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*.

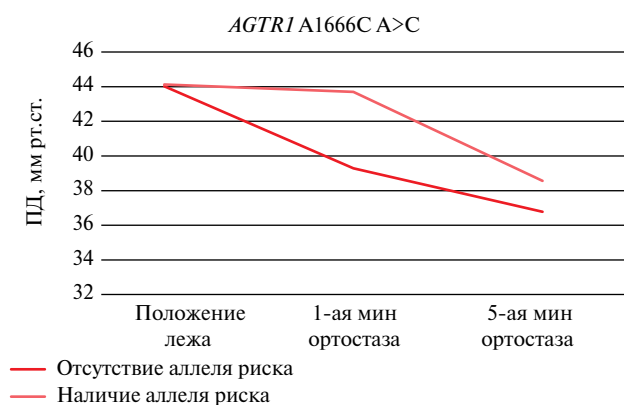


Рис. 3 Показатели ПД у лиц с отсутствием/наличием аллеля риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*.

Таблица 1

Показатели ОП у лиц с исследуемыми полиморфизмами генов *AGTR1*, *AGT*, *APOC3*, *PON1*(M±SD)

Показатели ОП	<i>AGTR1</i> A1666C A>C rs5186		p*	<i>AGT</i> M268T T>C rs699		p	<i>APOC3</i> -482 C>T rs2854117		p	<i>PON1</i> 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	0,07	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 мин 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 мин 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 мин ортостаза	39±9	43±12	0,09	42±13	40±10	0,6	42±12	39±10	0,33	42±11	39±10	0,18
ЧСС на первой мин 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 мин 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 мин 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 мин ортостаза	-4±9	-0,1±11	0,07	-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 мин 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 мин 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 мин 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 мин 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 мин 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

Примечание: “-” — аллель риска отсутствует, “+” — аллель риска присутствует, * — значимость различий (p) определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с подсчетом F-критерия.

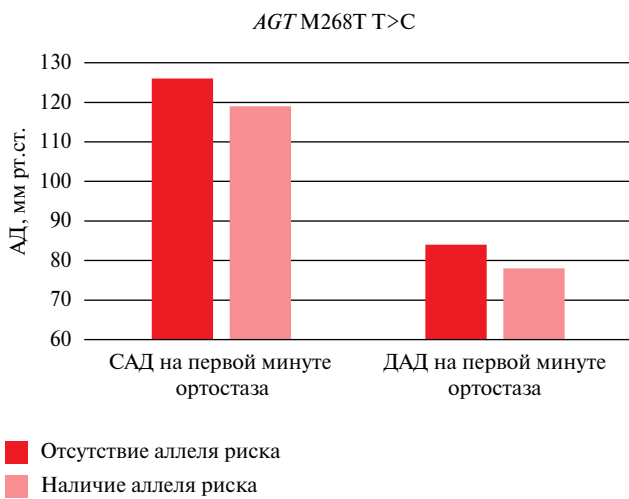


Рис. 4 Показатели САД и ДАД на первой мин ортостаза у лиц с наличием/отсутствием в генотипе аллеля риска полиморфизма M268T T>C гена *AGT*.

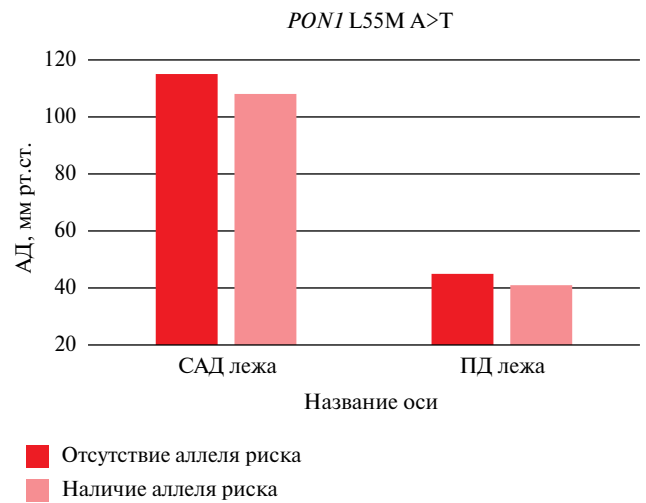


Рис. 5 Показатели САД и ПД в положении лежа у лиц с наличием/отсутствием аллеля риска полиморфизма L55M A>T гена *PONI* в положении лежа.

критерия Краскела-Уоллиса. Связь полиморфизма с изучаемыми параметрами считалась значимой, если результаты множественного и одномерного дисперсионного методов совпадали. Использовалась программа Statistica 8.0. Распределение частот генотипов исследуемых генов у обследуемых лиц проверялось на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 [10].

Результаты

Распределение частот генотипов исследуемых генов у здоровых лиц соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (минимальный $p > 0,98$) [10].

Все исследованные показатели были в нормальном диапазоне, и во время проведения ОП у большинства обследуемых отмечались закономерные сдвиги: на первой мин после подъема наблюдалось увеличение ЧСС, повышение диастолического АД (ДАД), на пятой — некоторое урежение ЧСС, снижение систолического АД (САД) (рисунок 1).

Анализ *AGTR1* и *AGT*. Как при однофакторном, так и двухфакторном анализе, отмечены определенные взаимосвязи между показателями регуляции сердца и сосудов (пульс, АД) и полиморфизмом A1666C A>C гена *AGTR1*. Было установлено, что у лиц с наличием в генотипе варианта 1666C, более низкая ЧСС в положении лежа (рисунок 2), при этом значения АД в этом положении особенностей не имели.

Однако у этой категории обследованных пульсовое давление (ПД) на первой мин после подъема оставалось на более высоких значениях (рисунок 3). При этом самое высокое ПД на первой мин, а также ЧСС наблюдались у лиц, в генотипе которых одновременно присутствуют вариант 1666C гена *AGTR1* и аллель С полиморфизма T207M C>T гена *AGT*. На 5 мин, т.е. в условиях стабилизации гемодина-

мики, существенных отличий у лиц с вариантом 1666C гена *AGTR1* отмечено не было.

Что касается динамических показателей, то у лиц, носителей аллеля 1666C гена *AGTR1*, через 1 мин ортостаза ДАД в меньшей степени увеличилось, а ПД снизилось “слабее” по отношению к исходным значениям (таблица 1).

Очевидно, именно поэтому абсолютная величина ПД у этих лиц через 1 мин после вставания оказалась значимо большей. Самая же высокая разность между ПД в положении лежа и в первую мин после подъема наблюдалась при одновременном присутствии в генотипе варианта 1666C гена *AGTR1* и аллеля С полиморфизма T207M C>T гена *AGT*.

Полиморфизм T207M C>T гена *AGT* “самостоятельного” значения в отношении изменений АД и ЧСС не имел.

Присутствие в генотипе полиморфизма M268T T>C гена *AGT* было ассоциировано с менее высоким САД на первой мин ортостаза (рисунок 4), а также менее значимым увеличением ДАД к первой мин ортостаза.

Анализ *PONI* и *APOC3*. Что касается генов, ассоциированных с липидным обменом, то лица, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55M A>T гена *PONI*, ассоциированного с более низким содержанием фермента параоксоназы в сыворотке крови, имели более низкие САД и ПД в положении лежа (рисунок 5). Также у этих лиц зарегистрировано более низкое САД на пятой мин ортостаза. Достоверная ассоциация полиморфизма Q192R A>G гена *PONI* с показателями регуляции СТ по результатам ОП отсутствовала.

Наличие в генотипе аллеля Т полиморфизма -482 C>T гена *APOC3* было связано с более низкими показателями ДАД в положении лежа, САД на первой мин после подъема, при этом у таких лиц наблю-

дался более значительный прирост ЧСС после подъема (таблица 1).

Достоверной ассоциации полиморфизма -455 Т>С гена *APOC3* и показателей регуляции СТ выявлено не было.

Обсуждение

Распределение частот генотипов исследуемых генов достаточно типичное по данным анализа Харди-Вайнберга. Показатели ОП также находились в пределах нормы. Все это подтверждает репрезентативность выборки.

У всех изучаемых вариантов полиморфизма “мутантные” аллели по данным литературы являются аллелями риска, в этой связи выявленные особенности изменения ЧСС и АД у носителей этих аллелей можно рассматривать с позиции кардиоваскулярного риска и считать показателями “предболезни”.

Исследованные полиморфные варианты генов, связанные с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), могут прямо или опосредованно влиять на показатели гемодинамики в покое, однако это вряд ли касается результатов ОП. Известно, что приспособительные гемодинамические реакции на ортостаз обеспечиваются повышением активности симпатoadреналовой системы (САС). В регуляции компенсаторных ортостатических реакций принимают участие и гуморальные механизмы (повышение активности ренина и содержания в плазме крови альдостерона и ангиотензина II) [11]. Однако 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 мин ОП. Очевидно, на этих показателях в значительной мере отражалось состояние вегетативной нервной системы (ВНС), на котором возможно отражались особенности РААС.

Более низкие значения пульса в положении лежа у лиц, в генотипе которых присутствует вариант 1666С гена *AGTR1*, могли быть обусловлены снижением уровня ангиотензина при повышенной чувствительности ангиотензиновых рецепторов на фоне этой мутации, и, соответственно, меньшим влиянием ангиотензина на САС, а значит и тенденцией к уменьшению ЧСС. Не исключено также объяснение полученных данных как преобладанием парасимпатической регуляции, так и другими возможными механизмами, однако в этом случае можно лишь предполагать, и, безусловно, все эти гипотезы нуждаются в подтверждении.

Более высокие значения ПД на первой мин ортостаза у лиц с вариантом 1666С гена *AGTR1* по сравнению с лицами, в генотипе которых при-

сутствует аллель А1666, были связаны с меньшим приростом ДАД и, вероятнее всего, также могут быть объяснены вышеописанной гипотезой.

Более низкое САД на первой мин ортостаза у лиц, в генотипе которых присутствует полиморфизм М268Т Т>С гена *AGT*, вероятнее всего, связано с меньшей чувствительностью рецепторов к повышенному количеству ангиотензиногена, обусловленному данной мутацией и меньшей стимуляцией САС. Однако данная гипотеза также нуждается в уточнении.

Одновременное присутствие в генотипе аллелей риска исследуемых полиморфных вариантов генов *AGTR1* и *AGT*, в большей степени отражается на показателях гемодинамики, что, вероятно, обусловлено более выраженной компенсаторной реакцией САС в ответ на ортостаз. Необходимо отметить, что между РААС и ВНС существуют многочисленные и не до конца изученные взаимосвязи [11]. Следовательно, можно полагать, что у этой группы лиц изменения в вегетативной регуляции могут быть связаны не только с более высокой чувствительностью рецепторов к ангиотензину II, но и с повышенной экспрессией ангиотензина II, ассоциированной с наличием в генотипе аллеля Т полиморфизма Т207М С>Т гена *AGT*.

Исходя из представленных результатов анализа полиморфных вариантов генов РААС, можно считать именно эти вегетативные изменения ранними маркерами состояния РААС, предрасполагающими к дальнейшему развитию артериальной гипертензии.

Относительно неожиданный результат касался генов, ассоциированных с липидным обменом. Более низкое САД в положении лежа и на пятой мин ортостаза зафиксировано у лиц, в генотипе которых присутствует аллель Т полиморфизма L55M А>Т гена *PON1*. Имеются сведения о том, что наличие в генотипе такого полиморфизма ассоциировано с большей активностью параоксоназы I, но с меньшей устойчивостью. Возможно, у молодых лиц меньшая устойчивость этого фермента нивелируется за счет малого количества факторов риска, способствующих его разрушению.

Что касается гена *APOC3*, то, в литературе отсутствуют данные об ассоциации полиморфизма -482 С>Т с показателями АД и ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенной взаимосвязи с показателями гемодинамики. Более низкие показатели ДАД в положении лежа и САД на первой мин ортостаза, возможно, объясняются тем, что в молодом возрасте имеется повышенная потребность в холестерине, который особенно необходим для построения клеточных мембран, синтеза ряда гормонов. 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 ОП.

Не исключено также, что из-за сниженного распада триглицеридов, вследствие мутации в гене липопротеиновой липазы, уменьшается выработка тромбосана, обладающего мощным вазоконстрикторным действием, что сказывается на СТ, следовательно, объясняет полученные в ходе ОП изменения в показателях гемодинамики.

Более значительный прирост ЧСС после подъема может быть обусловлен как рефлекторной реакцией на относительно низкое давление в этот момент, так и иной реактивностью ВНС, ассоциирующейся с обсуждаемым полиморфизмом.

Следует отметить, что между генотипом и фенотипом существуют сложные взаимосвязи. Экспрессия гена зависит от множества факторов, от межгенных и ген-средовых взаимодействий, в т.ч., очевидно, и параметры этих взаимодействий будут различны в группах относительно здоровых молодых субъектов и, к примеру, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Martynovich, TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):30-4. (In Russ.) Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-30-34.
- Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of the polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cardiovascular diseases. *Modern problems of science and education*. 2015;3. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (11.02.2019). (In Russ.) Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3. ISSN 2070-7428. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (11 февраля 2019).
- Shvarts YG, Elkina AY, Akimova NS, et al. The genes associated with lipid metabolism disorders and with blood pressure regulation, and psychovegetative changes in the young almost healthy persons. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):53-7. (In Russ.) Шварц Ю.Г., Елькина А.Ю., Акимова Н.С. и др. Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и регуляции артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(6):53-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-53-57.
- Vejn AM. *Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment*. М.: Med. inform. agentstvo, 2003. p. 752. (In Russ.) Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Мед. информ. агентство, 2003 с. 752. ISBN: 5-89481-066-3.

Заключение

Имеется связь полиморфизма генов *APOC3*, *PON1*, *AGT*, *AGTR1* и показателей регуляции СТ. Наиболее заметные отличия в изменениях гемодинамики, зафиксированные в условиях переходного процесса в системе кровообращения, ассоциируются с наличием в генотипе полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1*, полиморфизма T207M C>T гена *AGT*, одновременным присутствием аллелей риска полиморфизма A1666C A>C гена *AGTR1* и M268T T>C гена *AGT*, а также полиморфизма L55M A>T гена *PON1* и -482 C>T гена *APOC3*. Это может свидетельствовать о прямом или опосредованном, в т.ч. и через ВНС, влиянии генов, участвующих в обмене липидов и контроле АД на регуляцию СТ. Можно полагать, что изучаемые комбинации полиморфных вариантов генов могут быть предикторами раннего развития гипертонии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Olivieri O, Martinelli N, Girelli G, et al. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:463-71. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03720.x.
- Kurdjukov ID. Paraoxonase-1: genetic, biochemical and toxicological aspects. *Toxicological Review*. 2011;1:48-55. (In Russ.) Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. *Токсикологический вестник*. 2011;1: 48-55.
- Yap RWK, Shidoji Y, Yap WS, et al. Association and Interaction Effect of AGTR1 and AGTR2 Gene Polymorphisms with Dietary Pattern on Metabolic Risk Factors of Cardiovascular Disease in Malaysian Adults. *Nutrients*. 2017;9:E853. doi:10.3390/nu9080853.
- Kohli S, Kumar R, Gupta M, et al. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension. *Heart Asia*. 2016;8(1):83-9. doi:10.1136/heartasia-2016-010723.
- Karimov RN, Shvarts YG. *Statistics for doctors in an understandable presentation*. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo medicinskogo universiteta, 2014. p. 60. (In Russ.) Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. *Статистика для врачей в понятном изложении*. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета. 2014. с. 60. ISBN 978-5-7213-0526-9.
- Samosyuk NI, Samosyuk IZ, Chukhraeva EN, et al. Some structural and functional features of the autonomic nervous system and their diagnosis in clinical practice in the treatment and rehabilitation of patients of various profiles with autonomic disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(3):103-65. (In Russ.) Самосюк Н.И., Самосюк И.З., Чухраева Е.Н. и др. Некоторые структурно-функциональные особенности вегетативной нервной системы и их диагностика в клинической практике при лечении и реабилитации больных различного профиля с вегетативными нарушениями. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(3):103-65. doi:10.5281/zenodo.16256.