



Генетические Аспекты Артериальной Гипертензии: Как Полиморфизмы Генов Определяют Риск Развития Гипертонии

АБИДОВА ДИЛОРОМ ЭРГАШЕВНА

Республиканский Специализированный Научно Практический Медицинский Центр
Кардиологии

МУХАМЕДОВА МУЯССАР ГАФУРДЖАНОВНА

Военно-медицинский научно-исследовательский институт Военно-медицинской
академии Вооруженных Сил Республики Узбекистан

МУЛЛАБАЕВА ГУЗАЛЬ УЧКУНОВНА

Республиканский Специализированный Научно Практический Медицинский Центр
Кардиологии

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих причин сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти. В последнее время особое внимание уделяется генетическим маркёрам, которые могут предрасполагать к развитию АГ и её осложнений. Представленное исследование, проведённое с участием 392 человек (100 — без АГ и 292 — с АГ), было ориентировано на анализ генетических факторов, влияющих на развитие гипертонии, гипертрофию миокарда и ожирение. Генетические маркёры, такие как полиморфизмы генов AGTR1, AGTR2, AGT, ADD1, CYP11B2, NOS3 и GNB3, исследовались с использованием ПЦР и других молекулярных методов.

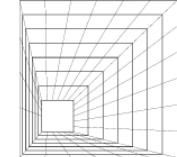
Результаты показали, что гены AGTR1 и AGTR2 не имели статистически значимых различий между группами. Однако для гена ADD1 была выявлена ассоциация с семейной предрасположенностью к гипертонии, а мутация CYP11B2 была связана с ожирением, подтверждённым индикатором ОТ/ОБ. Ген GNB3 показал прямую зависимость с наличием гипертрофии левого желудочка и уровнем ОТ/ОБ.

Эти данные подтверждают важность генетического тестирования для оценки рисков развития АГ и её осложнений, а также необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов в лечении и профилактике гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетические маркёры, ожирение, гипертрофия миокарда, корреляционный анализ.

Актуальность исследования.

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из главных причин сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти на мировом уровне. В частности, более 1,1 миллиарда человек страдают от гипертонии, что связано с изменением образа жизни, старением населения и увеличением факторов риска, таких как ожирение, стрессы и недостаток физической активности [1]. Генетическая предрасположенность к гипертензии в последние годы становится важной областью исследований, так как она может существенно влиять на развитие заболевания и его осложнений. Влияние



генетических факторов на развитие АГ, гипертрофию миокарда и ожирение было подтверждено рядом международных и российских исследований. Например, Sato et al. (2008) отмечают связь полиморфизмов генов, таких как AGT и CYP11B2, с риском гипертензии и её прогрессированием [2].

В России исследуются генетические маркёры, связанные с предрасположенностью к гипертонии. В работах Шабалова В.М. (2019) подчёркивается важность генетического тестирования для ранней диагностики гипертензии [1]. Также, как показано в исследованиях Kawarazaki et al. (2016), определённые мутации в генах, регулирующих баланс натрия, могут быть связаны с развитием гипертонии и ожирения [3]. Важной темой является также генетическая предрасположенность к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что подтверждают работы Weiss et al. и Назарова Н.И. и соавт. [4,5].

Таким образом, изучение генетических маркёров, таких как ADD1 G1378T, CYP11B2 C344T и GNB3 C825T, остаётся актуальной задачей для усовершенствования методов прогнозирования, ранней диагностики и создания индивидуализированных подходов в лечении артериальной гипертензии и её осложнений, что и послужило целью для проведения нашей научной работы.

Материал и методы.

В исследование вошли 392 человека, из них 100 – были лица без АГ (группа контроля) и 292 – имели артериальную гипертензию (АГ) различной степени выраженности (основная группа). Соотношение мужчин и женщин составило 266 / 126, т.е. количество мужчин в 2,1 раза было больше, чем количество женщин. Гендерное соотношение в группах было следующим: в основной группе 198 / 94 (т.е. 2,1 / 1,0) и в контрольной группе – 68 / 32 (т.е. 2,1 / 1,0). Среднее время от установления диагноза гипертонии до включения в исследование составило 2,2 лет.

Клинические параметры обследуемых пациентов включали в себя: измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, мм.р.ст.) максимального, привычного и на момент осмотра, а также измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин).

Из анамнестических данных анализировалось наличие сопутствующих патологий: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), цереброваскулярной патологии, анемического синдрома (при уровне Нb крови < 100 г/л), онкологии, перенесенного covid-19, хронической болезни почек (ХБП), нарушения зрения.

Помимо общеклинического обследования, у них изучалась вкусовая чувствительность к поваренной соли по модифицированной методике R.J. Henkin [6]. По методу M.H. Weinberger определялась солечувствительность [7].

Генетические исследования проводились с использованием периферической крови, собранной на этилендиаминетрауксусной кислоте (ЭДТА). Геномная ДНК была выделена с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Джермантаун, Мэриленд, США). Мы исследовали полиморфизм A1166C гена AGTR1 и G1675A гена AGTR2 с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT PCR), выполненной с помощью системы ViiA 7 Real Time PCR (Life Technologies, США). Мы использовали TaqMan Pre-Designed SNP Genotyping Assay. Анализировались следующие гены-кандидаты:

- ген рецептора ангиотензина I первого типа AGTR1 (A1166C),
- ген рецептора ангиотензина II второго типа AGTR2 (G1675A),
- ген ангиотензиногена AGT (C521T и T704C),



- ген ADD1 G1378T определялся для определения генетической склонности к солнечувствительной гипертонии,
- ген альдостеронсинтазы CYP11B2 C344T,
- ген GNB3 C825T,
- а также гены NOS3 G894T и NOS3 T786C.

Для статистического анализа использовали стандартные методы хи-квадрат (χ^2) и t-критерий Стьюдента, для определения вероятности различий в распределении генотипов в процессе развития АГ вычисления проводили при помощи статистической программы Statistica 6.0. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

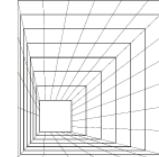
Результаты исследования.

Нами была подробно изучена встречаемость тех или иных генов-кандидатов и их генотипов в анализируемой выборке (табл.1). Как видно из табл.1, изучаемые генетические маркёры AGTR2 G1675A, AGTR1 A1166C, AGT C521T, AGT T704C, а также NOS3 G894T и NOS3 T786C между группами существенно не разнились (все $p>0,05$).

Таблица 1.

Встречаемость рассматриваемых генов-кандидатов в анализируемой выборке и в зависимости от наличия / отсутствия АГ

Гены, генетические маркёры и их генотипы	Вся выборка (n=392)	Без АГ (n=100)	С АГ (n=292)	p	χ^2
AGTR2 G1675A					
A	129 (32,9%)	32 (32,0%)	97 (33,2%)	0,920	0,010
G	137 (34,9%)	36 (36,0%)	101 (34,6%)	0,894	0,018
AA	38 (9,7%)	10 (10,0%)	28 (9,6%)	0,940	0,006
GA	40 (10,2%)	10 (10,0%)	30 (10,3%)	0,910	0,013
GG	48 (12,2%)	12 (12,0%)	36 (12,3%)	0,929	0,008
AGTR1 A1166C	392				
AA	266 (67,9%)	69 (69,0%)	197 (67,5%)	0,874	0,025
AC	85 (21,7%)	20 (20,0%)	65 (22,3%)	0,740	0,111
CC	41 (10,5%)	11 (11,0%)	30 (10,3%)	0,988	0,000
AGT C521T					
CC	309 (78,8%)	82 (82,0%)	227 (77,7%)	0,449	0,575
CT	62 (15,8%)	14 (14,0%)	48 (16,4%)	0,676	0,175
TT	21 (5,4%)	4 (4,0%)	17 (5,8%)	0,660	0,195
AGT T704C					
CC	40 (10,2%)	9 (9,0%)	31 (10,6%)	0,778	0,073
TC	84 (21,4%)	22 (22,0%)	62 (21,2%)	0,984	0,000
TT	268 (68,4%)	69 (69,0%)	199 (68,2%)	0,974	0,001
ADD1 G1378T					
GG	252 (64,3%)	87 (87,0%)	165 (56,5%)	0,000	28,854
GT	105 (26,8%)	9 (9,0%)	96 (32,9%)	0,000	20,454
TT	35 (8,9%)	4 (4,0%)	31 (10,6%)	0,072 [#]	3,238



CYP11B2 C344T					
CC	269 (68,6%)	83 (83,0%)	186 (63,7%)	0,000	12,007
CT	69 (17,6%)	12 (12,0%)	57 (19,5%)	0,121	2,409
TT	54 (13,8%)	5 (5,0%)	49 (16,8%)	0,006	7,740
GNB3 C825T					
CC	241 (61,5%)	71 (71,0%)	170 (58,2%)	0,032	4,612
CT	114 (29,1%)	20 (20,0%)	94 (32,2%)	0,029	4,794
TT	37 (9,4%)	9 (9,0%)	28 (9,6%)	0,981	0,001
NOS3 G894T					
GG	259 (66,1%)	69 (69,0%)	190 (65,1%)	0,553	0,353
GT	92 (23,5%)	20 (20,0%)	72 (24,7%)	0,417	0,659
TT	41 (10,5%)	11 (11,0%)	30 (10,3%)	0,988	0,000
NOS3 T786C					
CC	45 (11,5%)	11 (11,0%)	34 (11,6%)	0,995	0,000
TC	89 (22,7%)	24 (24,0%)	65 (22,3%)	0,826	0,048
TT	258 (65,8%)	65 (65,0%)	193 (66,1%)	0,939	0,006

Примечание: n – количество больных; АГ – артериальная гипертензия; p – достоверность различий между группами с / без наличия АГ при $p < 0,05$; # - тенденция к достоверности

Непосредственный анализ выделенных генотипов установил, что гомозиготный AA-генотип генетического маркёра AGTR1 A1166C, CC-генотип маркёра AGT C521T и TT-генотип маркёра AGT T704C были сопоставимы по частоте встречаемости и оказались преобладающими генотипами в целом у всех лиц исследуемой выборки, независимо от наличия / отсутствия АГ (табл.1).

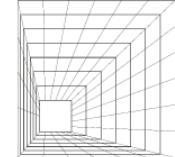
Аналогичная ситуация наблюдалась и по гомозиготным GG-генотипу генетического маркёра NOS3 G894T и TT-генотипу маркёра NOS3 T786C, которые составили большую часть данных генов, как у больных с наличием АГ, так и без неё (табл.1).

В обследуемой нами когорте по гену ADD1 G1378T было выявлено превалирование гомозиготного GG-генотипа в обеих группах пациентов, как в группе контроля (87,0%), так и у больных с наличием АГ (56,5%). Однако в основной группе это преимущество носило не столь выраженный характер и в сравнении с группой контроля было на 30,5% меньше ($p < 0,00001$).

В группе больных с наличием АГ, в сравнении с группой контроля, преобладал гетерозиготный GT-генотип (32,9% против 9,0%, соответственно в основной и контрольной группах; $p < 0,00001$). Также среди больных с наличием АГ гомозиготный TT-генотип отмечался на 6,6% чаще, чем у больных без АГ. Т.е., последние два генотипа – это гетерозигота GT и гомозигота TT, хотя и не составляли большинство генотипов, тем не менее, их частота превалировала среди лиц с наличием АГ (порядка 43,5%), в то время, как в группе контроля эти генотипы составили, в общей сложности, 13,0%.

Поскольку ген ADD1 кодирует альфа-субъединицу белка аддукцина, одного из регуляторов натрий-калиевой аденоцинтрифосфатазы (Na⁺,K⁺-АТФазы), последняя, в свою очередь, участвует в транспорте указанных ионов через мембрану эпителия почек, данный ген используется в оценке генетической предрасположенности к солечувствительной гипертонии.

Исходя из этого факта нами был проведен параллельный анализ с данными семейного анамнеза. В данном аспекте было установлено, что в целом по всей выборке



обследуемых на отягощенную наследственность по АГ указывали 201 (51,3%) человек, при этом в большинстве случаев (175 человек) – это были пациенты из основной группы, т.е. с наличием АГ, остальные 26 – были из группы контроля. В процентном соотношении к численности групп, данный показатель также превалировал среди лиц с наличием АГ, составив 59,9% против 26,0% - в группе контроля ($p=0,0000$ и $\chi^2=32,983$).

При проведении корреляционного анализа между частотой выделенных генотипов гена ADD1 G1378T (GG, GT и TT) и семейным анамнезом были выявлены следующие зависимости (рис. 1А и 1В). А именно, превалирование гетерозиготного GT-генотипа характеризовалось прямой зависимостью с отягощенной семейной наследственностью по АГ, при этом выявленная зависимость достигала уровня достоверности (рис. 1А). Между семейной предрасположенностью к АГ и гомозиготным TT-генотипом существенной взаимозависимости выявлено не было ($p=0,738$; $r= -0,016$ и $t= -0,334$). Напротив, между гомозиготным GG-генотипом и указанием на отягощенный семейный анамнез была установлена обратная корреляция с тенденцией к достоверности (рис. 1В).

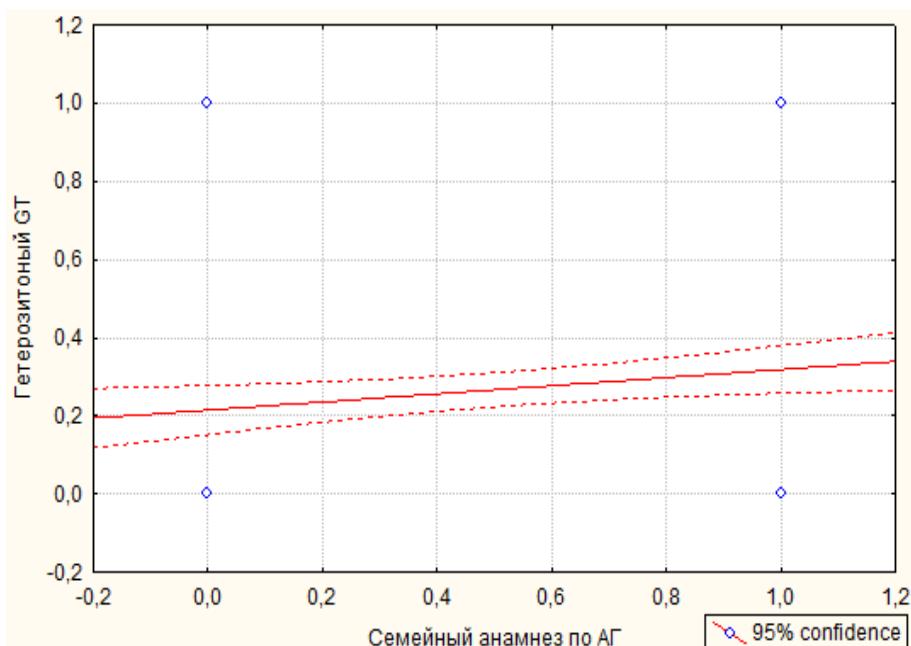


Рисунок 1А. График корреляционной зависимости между гетерозиготным GT-генотипом гена ADD1 и наличием отягощенного семейного анамнеза по АГ.

$p=0,020$; $r=0,117$ и $t=2,328$

Примечание: По оси X – под цифрой «0» - отсутствие отягощенного семейного анамнеза и под цифрой «1» - наличие отягощенной наследственности по АГ; по оси Y - под цифрой «0» отсутствие GT-гетерозиготы и под цифрой «1» - наличие GT-гетерозиготы гена ADD1 G1378T.

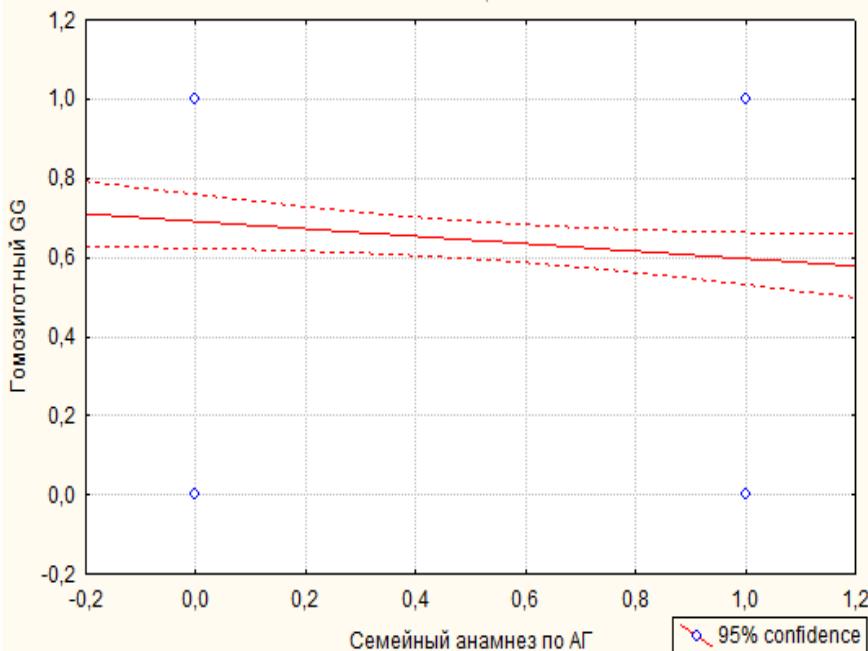
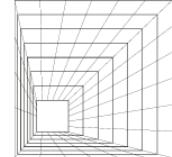


Рисунок 1В. График корреляционной зависимости между гомозиготным GG-генотипом гена ADD1 и наличием отягощенного семейного анамнеза по АГ.

$p=0,052^{\#}$; $r= -0,098$ и $t= -1,947$

Примечание: По оси X – под цифрой «0» - отсутствие отягощенного семейного анамнеза и под цифрой «1» - наличие отягощенной наследственности по АГ; по оси Y - под цифрой «0» отсутствие GG-гомозиготы и под цифрой «1» - наличие GG-гомозиготы гена ADD1 G1378T.

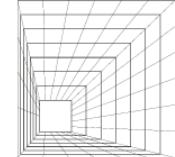
Т.е. отягощенная по АГ наследственность, или семейная предрасположенность к развитию АГ, имела явную ассоциацию с гетерозиготным GT-генотипом гена ADD1, а учитывая его связь с предрасположенностью к солечувствительной гипертонии, можно заключить, что у обследованных нами больных имело место, так или иначе выраженное, нарушение питания. Напротив, гомозиготный GG-генотип гена ADD1, по результатам нашего анализа, больше ассоциировался с здоровыми (свободными от АГ) лицами.

Анализ генетического маркера C344T гена CYP11B2 также установил превалирование гомозиготного CC генотипа. А именно, в целом по выборке его частота встречаемости составила 68,6%, а в сравниваемых группах 83,0% - в группе контроля, т.е. у лиц без АГ и 63,7% - у больных с наличием АГ.

На долю гетерозиготного CT-генотипа из всей выборки пришлось 17,6% случаев (табл.1). В группе больных с АГ данный показатель на 7,5% был больше, чем в группе контроля ($p=0,121$ и $\chi^2=2,409$).

Аналогичная тенденция имела место и по гомозиготному TT-генотипу. В частности, в целом по выборке данный генотип регистрировался в 13,8% случаях, а в сравниваемых группах по 5,0% и 16,8% случаях ($p<0,05$), соответственно в группе контроля и в основной группе пациентов (табл.1).

Широко известно, что ген CYP11B2 кодирует альдостерон синтетазу, обеспечивающую синтез альдостерона из дезоксикортикоэстераона. Выявление мутации C344T в регуляторной области гена ассоциируются с увеличением синтеза альдостерона. Последний, как известно, отвечает за функционирование калий-натриевого почечного насоса и поддержание водно-электролитного баланса. В связи с

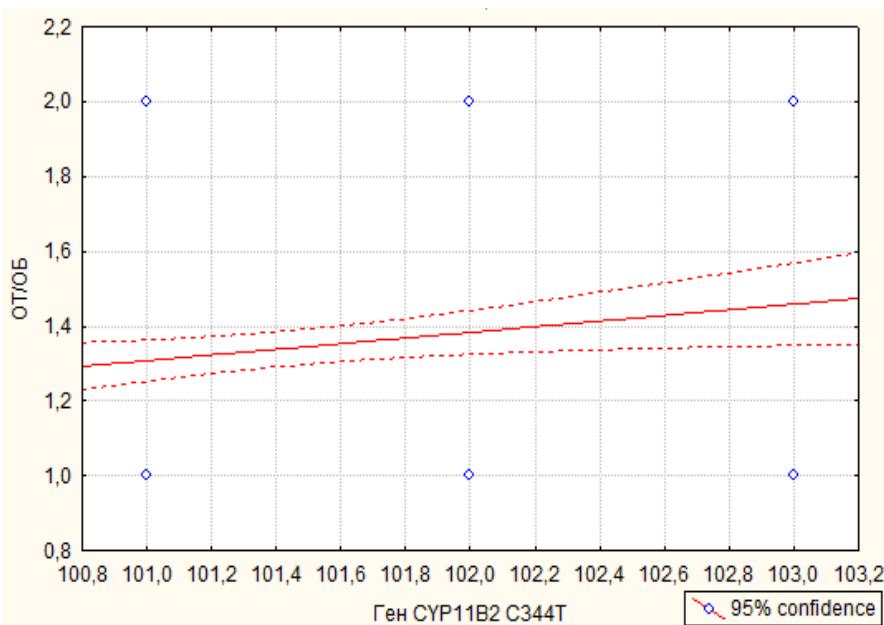


этим нами был проведен корреляционный анализ между выделенными генотипами (CC, CT и TT) гена CYP11B2 и наличием ХБП у обследованных больных. В данном аспекте существенных взаимосвязей выявлено не было. А именно, наличие почечной патологии характеризовалось обратной зависимостью с гетерозиготным СТ генотипом ($p=0,329$; $r=-0,057$ и $t=-0,976$) и положительной корреляцией с гомозиготными CC (р=0,900; $r=0,006$ и $t=0,000$) и TT генотипами (р=0,854; $r=0,010$ и $t=0,183$), однако выявленные тенденции не достигали уровня достоверности. Полученные результаты, вероятно, были обусловлены малой численностью больных с наличием ХБП: 28,1% - из общего числа выборки, а в выделенных группах их численность составила в группе контроля – 12,0% и в группе больных с АГ – 33,6% (р=0,0000 и $\chi^2=16,104$).

Согласно литературным данным [3], некоторые варианты генов, связанных с чувствительностью к соли, влияют на риск ожирения, и вместе с потреблением соли их комбинация, возможно, связана с развитием гипертонии у тучных людей. В связи с этим, мы постарались изучить взаимосвязь выделенного генетического маркёра CYP11B2 C344T с ожирением, точнее его косвенным показателем – отношением объёма талии к объёму бёдер (ОТ/ОБ). Нами была выявлена положительная корреляция (рис.2) между исследуемым генетическим маркёром и показателем ОТ/ОБ ($p<0,05$).

Т.е. данный фрагмент нашей работы свидетельствует о взаимосвязи между генетическим маркёром CYP11B2 C344T и ожирением ($p<0,05$), опосредованым наличием мутации в регуляторной области гена, ответственного за синтез альдостерона. В тоже время его связь с калий-натриевым почечным насосом и водно-электролитным балансом не достигала уровня достоверности (все $p>0,05$), что, вероятно, было обусловлено малой численностью диагностированной почечной патологии в анализируемой выборке больных.

В обследуемой нами выборке больных обращает на себя внимание еще один генетический маркёр – это GNB3 C825T. Выявление мутации C825T в гене GNB3 свидетельствует об изменениях в дифференцировке лимфобластов, фибробластов и пролиферативной активности. В научных исследованиях изучение данного генетического маркёра проводится с целью выявления генетической предрасположенности к АГ, а также оценки взаимосвязи с гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ), развитием ожирения и сахарного диабета.



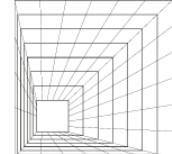


Рисунок 2. График корреляционной зависимости между генетическим маркёром CYP11B2 C344T и показателем ОТ/ОБ

p=0,022; r=0,115 и t=2,290

Примечания: по оси X – выделенные генотипы маркёра CYP11B2 C344T и по оси Y – под цифрой «1» - ОТ/ОБ < 1 и под цифрой «2» - ОТ/ОБ > 1.

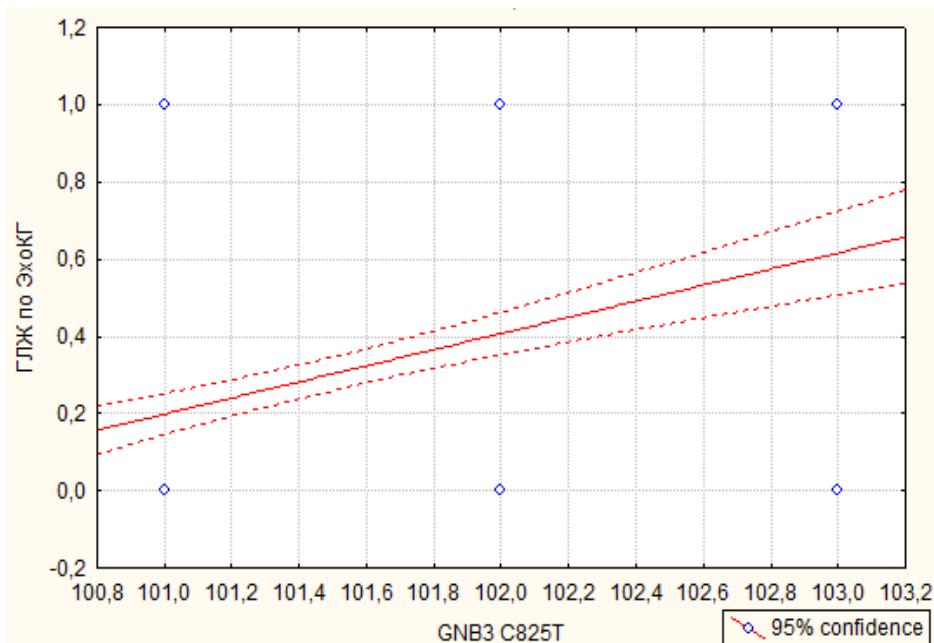


Рисунок 3А. График корреляционной зависимости между выделенным генетическим маркёром GNB3 C825T и наличием гипертрофии миокарда ЛЖ.

p=0,000; r=0,302 и t=6,260

Примечания: по оси X – выделенные генотипы маркёра GNB3 C825T и по оси Y – выявленная на ЭхоКГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

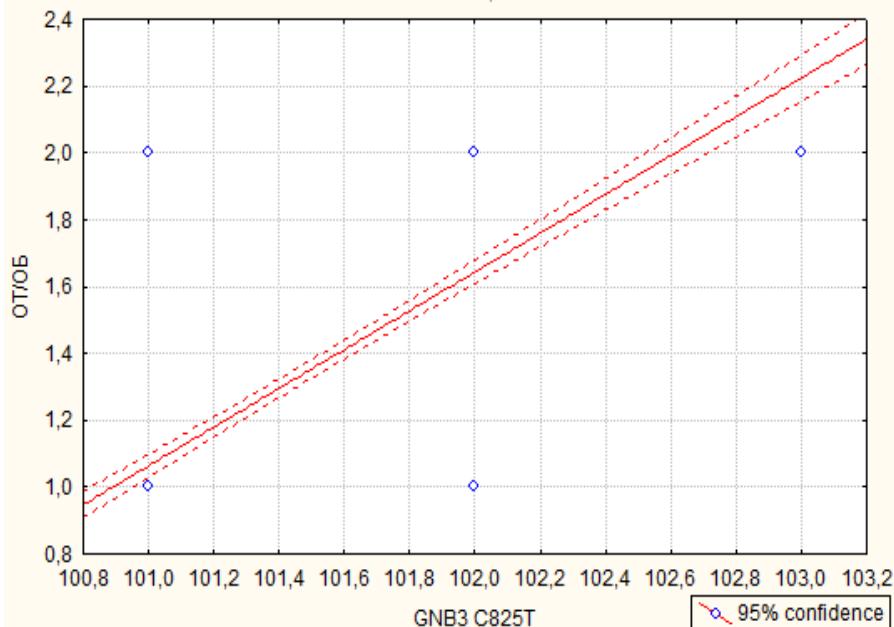
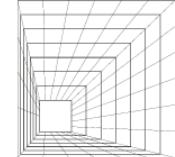


Рисунок 3Б. График корреляционной зависимости между выделенным генетическим маркёром GNB3 C825T и показателем ОТ/ОБ.

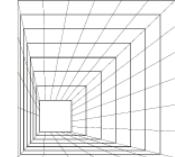
p=0,000; r=0,810 и t=27,292

Примечания: по оси X – выделенные генотипы маркёра GNB3 C825T и по оси Y – под цифрой «1» - OT/OB < 1 и под цифрой «2» - OT/OB > 1.

Исходя из вышеизложенного нами был проведен корреляционный анализ между выделенными генотипами (СС, СТ и ТТ) генетического маркёра GNB3 C825T и наличием ГЛЖ по данным ЭхоКГ-обследования, косвенным показателем ожирения – это ОТ/ОБ и значениями постпрандиальной глюкозы крови. С этих позиций была выявлена прямая положительная корреляция между генетическим маркёром GNB3 C825T и наличием ГЛЖ по ЭхоКГ – с одной стороны (рис.3А) и уровнем ОТ/ОБ – с другой стороны (рис.3В), при этом обе корреляции носили высоко-достоверный характер (оба $p<0,0000$). Между генетическим маркёром GNB3 C825T и уровнем постпрандиальной глюкозы крови также была установлена прямая зависимость, не достигавшая, однако уровня достоверности ($p=0,082$; $r=0,087$ и $t=1,738$).

Изучение частоты встречаемости гомо- и гетерозиготных генотипов по гену GNB3 C825T выявил картину, что, в целом по выборке, независимо от наличия / отсутствия АГ превалировал гомозиготный СС-генотип (61,5%), при этом у больных с АГ он регистрировался в 58,2%, а у лиц без АГ – в 71,0% случаях. Наличие гетерозиготного СТ-генотипа имело место у 114 (29,1%) больных, из которых 94 (82,5% от 114 человек с наличием данного генотипа или 32,2% от численности основной группы n=292) – были лица с наличием АГ и 20 человек (17,5% - от 114 или 20,0% от численности контрольной группы n=100) - были из группы контроля ($p<0,05$). Гомозиготный ТТ-генотип встречался в наименьшем количестве случаев, составив 9,4% - от общего числа выборки, и 9,0% и 9,6% - в анализируемых группах контроля и у лиц с наличием АГ, соответственно (табл.1).

Т.о., подробный анализ генетического маркёра CYP11B2 C344T установил его взаимосвязь с наличием ГЛЖ (по данным ЭхоКГ-обследования) и ожирением, точнее с его косвенным показателем – отношением ОТ/ОБ, при этом обе зависимости носили



высоко-достоверный характер ($p<0,0001$). Положительная корреляция имелась и с уровнем постпрандиальной глюкозы крови, однако эта тенденция не достигала уровня достоверности. Генотипическая картина гена GNB3 выявила превалирование гомозиготного CC-генотипа, независимо от наличия / отсутствия АГ, однако гетерозиготный CT-генотип оказался преобладающим среди пациентов с АГ (82,5%), в то время, как гомозиготный TT-генотип встречался, почти, с одинаковой частотой в сравниваемых группах (9,0% и 9,6%).

Обсуждение.

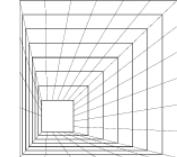
В ходе проведённого исследования было установлено, что среди изучаемых генетических маркёров (AGT, CYP11B2, GNB3, ADD1 и NOS3) только некоторые из них демонстрируют выраженную связь с развитием артериальной гипертензии (АГ) и её осложнений, таких как гипертрофия миокарда и ожирение. Это соотносится с результатами множества международных работ, в которых подчеркивается роль генетической предрасположенности в патогенезе АГ.

AGT ген (ген ангиотензина I конвертирующего фермента) и его полиморфизмы, например, AGT C521T, AGT T704C, давно привлекают внимание исследователей как ключевые маркёры риска АГ. Работы Curb et al. (2007) и Gagliardi et al. (2009) показывают, что вариации в генах, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), значительно влияют на развитие гипертензии, в том числе на трудность в её лечении [8,9]. Наши результаты, которые не показали статистически значимых различий по этим маркёрам в выборке с АГ и контрольной группе, в целом согласуются с подобными исследованиями, где полиморфизмы в этих генах не всегда оказывают явное влияние на степень выраженности заболевания.

Ген CYP11B2, кодирующий альдостерон-сингтетазу, также представляет интерес как фактор, влияющий на развитие гипертонии. В работах Kawarazaki и Fujita (2016), а также Wang et al. (2018) была продемонстрирована ассоциация мутаций в этом гене с повышенной чувствительностью к соли и избыточной секрецией альдостерона, что в свою очередь способствует повышению артериального давления [3,10]. Наши результаты о преобладании гомозиготного CC-генотипа в группе контроля и преобладании гетерозиготного CT-генотипа в группе с АГ подтверждают результаты аналогичных исследований. Однако, как и в некоторых работах, например, у Yang et al. (2015) [11], мы не наблюдали значимой корреляции с развитием хронической болезни почек, что может быть связано с различиями в выборке или более низкой частотой почечных заболеваний в исследуемой группе.

Ген GNB3 C825T в последние годы активно изучается в контексте гипертонии и её осложнений. Исследования Cohen et al. (2005) и Weiss et al. (2003) [12,13] показывают, что мутация в данном гене может быть связана с гипертрофией миокарда, ожирением и диабетом. Наши результаты о высоком преобладании гетерозиготного CT-генотипа среди пациентов с АГ также находят подтверждение в международных данных, что может свидетельствовать о важности этого маркёра для предсказания риска развития гипертензии и её сердечно-сосудистых осложнений.

Ген ADD1, участвующий в регуляции натрий-калиевой аденоинтрифосфатазы (Na^+,K^+ -АТФазы), показал значительную ассоциацию с солевчувствительной гипертонией, что согласуется с мнением других исследователей. Согласно работе Sowers et al. (2013), мутации в этом гене могут увеличивать чувствительность организма к солевому избытку, что приводит к повышению артериального давления [14]. Результаты нашего исследования, где гетерозиготный GT-генотип оказался более



распространён среди больных с АГ и был связан с семейной предрасположенностью, полностью соответствуют этим выводам.

В целом, результаты нашего исследования, подтверждающие роль генетических маркёров, таких как AGT, CYP11B2, ADD1 и GNB3, в развитии АГ, согласуются с международными данными и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для выявления точных механизмов их воздействия. В то же время, отсутствие значимой связи с хронической болезнью почек в случае CYP11B2 и AGT требует дополнительных исследований, направленных на уточнение их роли в патогенезе АГ.

Заключение.

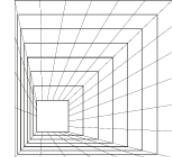
Преобладание определённых генотипов в группе больных с АГ (например, гомозиготные генотипы AGTR1 A1166C, AGT C521T и NOS3 G894T) свидетельствует о том, что эти маркёры не имеют значимой разницы в частоте встречаемости между группами с и без АГ. Однако ген ADD1 G1378T продемонстрировал связь с семейной предрасположенностью к АГ, особенно в случае гетерозиготного GT-генотипа, который ассоциируется с нарушением питания и солечувствительностью.

Результаты анализа маркёра CYP11B2 C344T показали положительную корреляцию с косвенным показателем ожирения (ОТ/ОБ), что подтверждает его возможную роль в регуляции метаболизма и развитии ожирения. Однако его связь с почечной патологией в данной выборке не была статистически достоверной, что, вероятно, связано с малым числом пациентов с ХБП.

Для маркёра GNB3 C825T была установлена сильная положительная корреляция с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и уровнем ожирения, подтверждая его потенциальную роль в развитии метаболических нарушений и гипертензии. В то же время, зависимость с уровнем постпрандиальной глюкозы крови не была достоверной, что может свидетельствовать о более сложных взаимодействиях между генами и метаболическими процессами.

Литература

1. Шабалов, В.М., Крылов, М.Ю., Панов, Д.А. и соавт. (2019). "Генетические маркёры артериальной гипертензии у российской популяции." Журнал кардиологии, 59(6): 452-461.
2. Sato, M., et al. (2008). "The role of AGT gene polymorphism in hypertension: a meta-analysis." Journal of Hypertension, 26(5): 934-944.
3. Kawarazaki, W., Fujita, T. (2016). "The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension." American Journal of Hypertension, 29(4): 415-423.
4. Weiss, J., et al. (2003). "GNB3 C825T polymorphism and hypertension." Hypertension Research, 26(1): 35-42.
5. Назарова, Н.И., Морозова, И.В., Иванова, А.Г. (2020). "Генетическая предрасположенность к гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией." Кардиология, 60(9): 74-81.
6. Henkin R.J., Gill L.P., Bartter F.C. //J. Clin Invest. 1963. 42. - P. 727-735.
7. Weinberger M.H. Salt-sensitive of blood pressure in humans. Hypertension 1996; 27: 481–490.
8. Curb, J.D., et al. (2007). "Angiotensinogen gene polymorphisms and their role in the development of hypertension." Hypertension, 49(6): 1200-1206.
9. Gagliardi, L., et al. (2009). "Association between AGT gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis." Journal of Hypertension, 27(10): 2024-2032.



10. Wang, W., et al. (2018). "CYP11B2 gene polymorphisms and their association with hypertension and salt sensitivity." *Journal of Human Hypertension*, 32(4): 255-262.
11. Yang, X., et al. (2015). "CYP11B2 gene polymorphism and chronic kidney disease: a meta-analysis." *Kidney International*, 88(5): 1049-1057.
12. Cohen, J.D., et al. (2005). "GNB3 gene polymorphism and hypertension: a review of the evidence." *American Journal of Hypertension*, 18(3): 429-437.
13. Weiss, J., et al. (2003). "GNB3 C825T polymorphism and hypertension." *Hypertension Research*, 26(1): 35-42.
14. Sowers, J.R., et al. (2013). "The ADD1 gene and its role in salt-sensitive hypertension." *Hypertension*, 62(5): 897-905.