

предсердия, оцениваемая на основании индексированного объема левого предсердия, также чаще выявлялась в группе пациентов с ПеОФП.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; (64): e77–137. DOI: 10.1007/s12350-014-0025-z.
2. Cohen ME, Ko CY, Bilimoria KY, et al. Optimizing ACS NSQIP modeling for evaluation of surgical quality and risk: patient risk adjustment, procedure mix adjustment, shrinkage adjustment, and surgical focus. *J Am Coll Surg* 2013; (217): 336–46 e1. DOI 10.1016/j.jamcollsurg. 2013.02.027.
3. Bhavne PD, Goldman LE, Vittinghoff E, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2012; 164: 918–24.
4. Walsh SR, Oates JE, Anderson JA, et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis* 2006; (8): 212–6.
5. Bakker EJ, Ravensbergen NJ, Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr Opin Crit Care*. 2011; (17): 409–15. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348d40f.
6. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; (371): 1839–47.
7. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014; (312): 616–22.
8. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; (127): 779–86.
9. Danelich IM, Lose JM, Wright SS, et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg* 2014; (219): 831–41.
10. Bockeria OL, Bazarsadaeva TS, Shvartz VA, Akhobekov AA. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritm. 2014.3.4 Russian (Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritm. 2014.3.4.
11. Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, et al. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *Cor Vasa* 2017; 59 (3): e266–71. DOI: 10.1016/j.crvasa. 2016.11.003.
12. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010; (90): 368–74.
13. Amar D, Zhang H, Shi W, et al. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; (144): 1249–53. DOI: 10.1016/j.jtcvs. 2012.06.051.
14. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca. 2016.09.008. Epub 2016 Oct 4. Review. Erratum in: *Can J Cardiol* 2017 Dec; 33 (12): 1735.
15. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J* 2011; (41): 505–11.
16. Lombardi C, Sbolli M, Cani D, et al. Preoperative Cardiac Risks in Noncardiac Surgery: The Role of Coronary Angiography. *Monaldi Arch Chest Dis* 2017; 87 (2): 863. DOI: 10.4081/monaldi. 2017.863.
17. Williams FM, Bergin JD. Cardiac Screening Before Noncardiac. *Surg Clin North Am* 2009; 89 (4): 747–62, VII. DOI: 10.1016/j.suc. 2009.05.001.
18. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18 (12): 1301–10. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.

УДК 616.12–008.331.1: 575.224.22] –07

Обзор

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР)

**А. Ю. Елькина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета; **Н. С. Акимова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук; **Ю. Г. Шварц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

### POLYMORPHIC VARIANTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES ASSOCIATED WITH THE RISK OF HYPERTENSION DEVELOPMENT (REVIEW)

**A. Yu. Elkina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty; **N. S. Akimova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, DSc; **Yu. G. Shvarts** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Professor, DSc.

Дата поступления — 07.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.** Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 724–728.

Артериальная гипертония относится к мультифакториальной патологии. В ее развитие вносят вклад как факторы внешней среды, так и генетические факторы риска. Одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики гипертонии может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к ее развитию. В обзоре проведен анализ 38 работ, опубликованных за период 2010–2020 гг., посвященных молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе гипертонии. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, артериальная гипертензия.

**Elkina AYu, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system genes associated with the risk of hypertension development (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 724–728.**

Arterial hypertension refers to multifactorial pathology. Both environmental factors and genetic risk factors contribute to its development. One of the promising areas for the early diagnosis and prevention of hypertension may be the identification of genes whose mutations predispose to its development. The review analyzes the works published for the period 2010–2020 (38 scientific papers), devoted to the molecular genetic basis of the development of arterial hypertension and identifying the possible role of polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes in the genesis of hypertension. The search for sources was carried out in the databases PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU.

**Keywords:** gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension.

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

Распространенность АГ достаточно широка. В мире данным заболеванием страдает 1/3 населения, в России — почти 1/2 населения (44% согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ РФ) [3–5]. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АГ среди лиц молодого возраста. По данным Н.Т. Ватутина и Е.В. Складной, распространенность АГ у лиц в возрасте 20–29 лет составляет 14,2% [6].

Артериальная гипертония относится к мультифакториальной патологии. В ее развитие, помимо факторов внешней среды, вносят вклад и генетические факторы риска. Учитывая важность ранней диагностики и профилактики развития гипертонии, именно идентификация генов, ассоциированных с высоким риском ее развития, может быть одним из перспективных направлений решения этой задачи [7–10].

Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP — single-nucleotide polymorphism), который представляет собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний, в частности к АГ [7]. Учитывая это, возможно проведение первичной профилактики развития гипертонии, уточнение прогноза у лиц, уже страдающих данным заболеванием, кроме того, возможен персонализированный подход к лечению пациента [11].

В клинической практике генетический анализ чаще осуществляется при помощи молекулярного тестирования «генов-кандидатов» предрасположенности к заболеванию. Это гены, наследственные (полиморфные) варианты которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов), в сочетании с неблагопри-

ятными внешними факторами, могут быть причиной различных заболеваний [11].

В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе гипертонии. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 10 лет: с 2010 по 2020 г. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены РААС (ген ангиотензиногена, ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.); гены метаболизма липидов (ген апополипротеина А1, ген апополипротеина В, ген апополипротеина С, ген апополипротеина Е, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [7, 12].

Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в патогенезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в том числе, от полиморфизма генов ACE, AGT, AGTR1 [7]. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о сравнительно небольшом количестве исследований, посвященных вопросу, имеется ли связь полиморфизма этих генов с предрасположенностью к развитию АГ. Наиболее изученным в этой связи представляется полиморфизм rs4340 (Alu I/D) гена ACE.

Ген ACE локализован на хромосоме 17 (17q23.3) и отвечает за синтез АПФ, играющего важную роль в регуляции АД и электролитного баланса. АПФ выделяется из легочных и почечных клеток эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилатора [13]. Влияние гена ACE было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к встав-

Ответственный автор — Елькина Анастасия Юрьевна  
Тел.: +7 (987) 8322234  
E-mail: hromykh.anastasiya@mail.ru

ке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на уровень АПФ в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем — максимален [8]. Большое количество исследований выявило ассоциацию варианта DD с развитием гипертонической болезни [12, 14–16].

В одном из исследований, проводимом среди детей и подростков, сообщалось о более высоком риске повышенного АД у лиц с наличием генотипа ID, причем особенно среди мальчиков [17]. Есть сведения об ассоциации данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [14, 18, 19]. Так, в проведенном в Польше исследовании было выявлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно чаще встречался аллель D гена ACE, который также был связан с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [20]. Имеются также данные о повышенном риске развития диабетической нефропатии у лиц, в генотипе которых присутствует ID/DD аллель [21].

Ген ангиотензиногена (AGT) расположен в 1-й хромосоме (1q42). Данный ген кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, образующийся клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I — предшественник ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. Сегодня известно более 15 полиморфных вариантов гена, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [22].

С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы следующие полиморфные варианты гена AGT: T207M C>T (rs4762) — замена нуклеотида цитозина на тимин, приводящая к замене аминокислоты треонина на метионин в 207-м положении белка и M268T, T>C, (rs699) — замена нуклеотида тимина на цитозин, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин в 268-м положении белка. Частота встречаемости в популяции данных полиморфных вариантов гена AGT составляет 34–43%. Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T данного гена, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена и развитием гипертонии [23]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи аллелей 207M и 268T с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, мозговым инсультом, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей), а также с сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (поскольку экспрессия гена AGT повышается в ответ на действие этинил-эстрадиола) [24–28].

Полиморфизм 268T гена AGT определяет эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертонии и застойной сердечной недостаточности [29]. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дисгенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертонии у больных гепатитом C, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [30–32].

Ген AGTR1 локализован на 3-й хромосоме (3q24) и кодирует рецепторы I типа к ангиотензину II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующих все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Как и другие компоненты РААС, этот ген участвует в регуляции артериального давления [13]. Известно более 50 его полиморфных вариантов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C

A>C (rs5186). При этом происходит замена нуклеотида аденина на цитозин в положении 1166 ДНК.

Наличие аллеля риска C в полиморфизме A1166C, A>C, приводит к повышенной чувствительности рецепторов I типа к нормальному уровню ангиотензина II и, следовательно, к более высоким цифрам артериального давления. Распространенность данного полиморфизма среди европеоидной расы достаточно широка и составляет 27%. Исследования показали, что лица, страдающие артериальной гипертонией, достоверно чаще имели генотип A/C или C/C гена AGTR1 по сравнению со здоровыми людьми [33–35].

Присутствие данного полиморфизма ассоциировано с изменением регуляции экспрессии гена AGTR1 посредством взаимодействия с микроРНК miR155, которая представляет собой некодирующую молекулу РНК, способную комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. МикроРНК miR155 негативно регулирует экспрессию гена AGTR1, что приводит к увеличению синтеза белка и ассоциировано с развитием гипертонии [36]. Помимо этого, существуют еще три аспекта регуляции рецептора I типа ангиотензина II. Во-первых, активация рецептора I типа ангиотензином II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция ангиотензином II вызывает уменьшение продукции ангиотензина II через протеинкиназы. В-третьих, модуляция экспрессии гена AGTR1 [37].

Кроме того, было показано, что ген AGTR1 играет важную роль в генезе атеросклероза. Исследование проводилось среди пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Было выявлено, что носители генотипа CC гена AGTR1 имели значительно более высокие уровни холестерина ЛПНП ( $p=0,034$ ) и триглицеридов ( $p=0,007$ ) [28].

Проводилось также исследование по изучению взаимосвязи особенностей внутривисцерального кровотока и полиморфизма A1166C гена AGTR1 у пациентов с эссенциальной АГ 1–2-й степенями и хронической болезнью почек I–III стадий. Было выявлено снижение систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличение времени ускорения кровотока у больных с более высокой стадией хронической болезни почек, что может свидетельствовать о повышенном риске раннего развития хронической болезни почек у пациентов с эссенциальной АГ 1–2 степени, имеющих в генотипе аллель риска 1166C гена AGTR1 [38].

Таким образом, на основании представленных данных очевидна важная и несомненная роль полиморфизма генов РААС в развитии гипертонии. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, ЦНС, сосудистых осложнений при беременности и гормонзаместительной терапии, определяют эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертонии. Однако большинство работ посвящено изучению влияния одного полиморфизма гена на уровень артериального давления. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния нескольких полиморфных вариантов генов РААС на развитие гипертонии.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology 2018; (6): 7–122. URL: <https://>

doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (2 Apr 2020). Russian (Кардиоваскулярная профилактика — 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; (6): 7–122. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> (дата обращения: 2.04.2020)).

2. Vyalyova MO, Shvarts YuG. Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training. *Cardiology: News, Opinions, Training* 2019; 7 (2): 36–44. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004. Russian (Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (2): 36–44. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004).

3. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.

4. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Therapeutic Archive* 2018; (09): 4–7. Russian (Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив* 2018; (09): 4–7).

5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4–11. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> (2 Apr 2020). Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЭ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> (дата обращения: 02.04.2020)).

6. Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2017; 7 (1): 30–4. URL: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34> (2 Apr 2020). Russian (Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертонии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архивъ внутренней медицины* 2017; 7 (1): 30–4. URL: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34> (дата обращения: 02.04.2020)).

7. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetics and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics* 2015; 2: 4–6. Russian (Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2015; 2: 4–6).

8. Markel AL. Essential systemic hypertension: genetic, clinics, experiment. *Russian journal of cardiology* 2017, 10 (150): 133–9. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139> (2 Apr 2020). Russian (Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал* 2017, 10 (150): 133–9. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139> (дата обращения: 02.04.2020)).

9. Singh D, Jajodia A, Kaur H, et al. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1–10. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053> (2 Apr 2020).

10. Xiaoyang L, Yang Z, Peng D, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology* 2014; 37 (3): 473–9. DOI: 10.1590/S1415-47572014000400001.

11. Akimova NS. Chronic heart failure: clinical and functional relationships of cardiovascular and extracardiac disorders in patients with coronary heart disease. DSc diss. Saratov, 2014; 246 p. Russian (Акимова Н.С. Хроническая сердечная недостаточность: клинико-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2014; 246 с.)

12. Safronenko AV. Genealogical and molecular genetic aspects of arterial hypertension. *Modern problems of science and education* 2012; 1. Russian (Сафроненко А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной

гипертонии. *Современные проблемы науки и образования* 2012;1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5293> (дата обращения: 02.04.2020)).

13. Kozlova AS, Lebedev TL, Malinovskaya YV, et al. Genetic markers of cardiovascular pathology in combat sport athletes. *Environmental bulletin* 2014; 2 (28): 42–9. Russian (Козлова А.С., Лебедев Т.Л., Малиновская Ю.В. и др. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений. *Экологический вестник* 2014; 2 (28): 42–9).

14. Sun F, He N, Zhang K, et al. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40 (1): 32–8. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

15. Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene –344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *Journal of genetics* 2019; (98): 1.

16. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One* 2019; 14 (8): e0221248.

17. Simonyte S, Kuciene R, Medzioniene J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Med Genet* 2017; 18 (1): 100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z.

18. Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna journal of medical biotechnology* 2019; 11 (1): 118–23.

19. Karahan Z, Ugurlu M, Ucaman B, et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The open cardiovascular medicine journal* 2016; 10: 117–21. DOI: 10.2174/1874192401610010117.

20. Borzyszkowska J, Stanislawski-Sachadyn A, Wirtwein M, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *Journal of applied genetics* 2012; 53 (2): 175–82.

21. Luo Y, Luo J, Peng H. Associations between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2019; 23 (9): 644–51. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0320.

22. Park HK, Kim MC, Kim SM, et al. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med* 2013; 5 (1): 343–9.

23. Kim HK, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (4): 712–9. DOI: 10.1177/1470320313516174.

24. Gao T, Huang L, Fu Q, et al. Association of polymorphisms in the AGT gene (M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (3): 681–6. DOI: 10.1177/1470320315583600.

25. Osadnik T, Strzelczyk JK, Fronczek M, et al. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv Med Sci* 2016; 61 (2): 276–81. DOI: 10.1016/j.advms.2016.03.006.

26. Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; (215): 180–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.011.

27. Alaei E, Mirahmadi M, Ghasemi M, et al. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Ann Hum Genet* 2019; 83 (6): 418–25. DOI: 10.1111/ahg.12323.

28. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Irish journal of medical science* 2020; (189): 885–94. DOI: 10.1007/s11845-019-02166-6.

29. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy in a group of young patients due to polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Journal of scientific articles "Health and Education"* 2017; 19 (10): 106–8). Russian (Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей «Здоровье и образование»* 2017; 19 (10): 106–8).
30. Ma GC, Chen YC, Wu WJ, et al. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9 (4). pii: E185. DOI: 10.3390/diagnostics9040185. PMID:31718018.
31. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Sulimov AV, et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Ter Arkhiv* 2019; 91 (2): 32–9. Russian (Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Сулимов А.В. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей. *Терапевтический архив* 2019; 91 (2): 32–9).
32. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone System* 2019; 20 (1): 1470320318823927. DOI: 10.1177/1470320318823927. PMID:30798724.
33. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population *Acta Med Port* 2018; 31 (10): 542–50. DOI: 10.20344/amp. 9184.
34. Qian X, Guo D, Zhou H, et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2018; 22 (2): 90–7. DOI: 10.1089/gtmb. 2017.0141.
35. Kobashi G, Hata A, Ohta, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet* 2004; (49): 182–6.
36. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *J Hypertens* 2011; 24 (2): 241–6. DOI: 10.1038/ajh. 2010.211.
37. Shahanova AT, Aukenov NE, Nurtazina AU. Polymorphisms of genes in hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. Review. *Science and Healthcare* 2018; (1): 116–30. Russian (Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Обзор литературы. *Наука и образование* 2018; (1): 116–30).
38. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1–2 Degrees. *Cardiology* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (2 Apr 2020) Russian (Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Кардиология* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (дата обращения: 02.04.2020).

УДК 616.839:616.12–008.331.1: [612.13:331.441] –055.1

Оригинальная статья

## ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

**А. Н. Заяц** — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), ассистент 2-й кафедры внутренних болезней; **В. И. Шишко** — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук.

### AUTONOMIC CARDIAC SUPPORT IN YOUNG MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSION SYNDROME ACCORDING TO THE TYPE OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL EXERCISE

**A. N. Zayats** — Grodno State Medical University (Belarus), Assistant of the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases; **V. I. Shishko** — Grodno State Medical University (Belarus), Head of the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 06.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Заяц А.Н., Шишко В.И.** Вегетативное обеспечение деятельности у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа на физическую нагрузку. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 728–736.

**Цель:** оценить клинико-инструментальные признаки вегетативной дисфункции у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) на дозированную физическую нагрузку. **Материалы и методы.** Велоэргометрия (ВЭМ) и кардиоваскулярное тестирование (КВТ) выполнены у 208 мужчин в возрасте 18–29 лет: 22 мужчин К-группы, 34 — с физиологическим ТГО (ФТГО), 52 — с гиперреактивным ТГО (ГРТГО), 53 — с гипертензивным ТГО (ГТТГО), 45 — с гипердинамическим ТГО (ГДТГО). **Результаты.** Клинические проявления вегетативной дисфункции присутствуют у менее 1/3 пациентов независимо от ТГО. В группе ГДТГО SDNN составил 36 (30; 54) мс, LF — 605 (363; 1073) мс<sup>2</sup>/Гц, HF — 322 (160; 947) мс<sup>2</sup>/Гц и были значимо меньше, чем в других группах. По данным КВТ, отмечались парадоксальный прирост SDNN в 1,2 раза, отсутствие динамики HF и %VLF. **Заключение.** Вегетативное обеспечение в наибольшей мере нарушение при ГДТГО, что сопровождается значительным напряжением регуляторных систем, гипореактивностью центрального регуляторного контура и вагусной ареактивностью с парадоксальным ростом SDNN.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, артериальная гипертензия, мужчины, молодой возраст.

**Zayats AN, Shishko VI.** Autonomic cardiac support in young males with arterial hypertension syndrome according to the type of hemodynamic response to physical exercise. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 728–736.

**Objective:** To evaluate the clinical and instrumental signs of autonomic dysfunction in young men with arterial hypertension (AH) syndrome depending on the type of hemodynamic response (TGR) to dosed physical activity. **Material and Methods.** Velloergometry (VEM) and cardiovascular testing (CVT) were performed in 208 men aged 18–29 years: