

Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии

И. И. Чукаева, д.м.н., проф. зав. кафедрой¹

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры¹

И. А. Аляутдинова, ассистент кафедры¹

Я. Г. Спирыкина, к.м.н., доцент кафедры¹

И. Н. Малышева, ген. директор²

В. А. Потапов, к.б.н., врач-генетик²

¹Кафедра поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ООО «Клиника Архимед» г. Москва

Research of genetic conditionality of development of salt-sensitive arterial hypertension

I.I. Chukaeva, N.V. Orlova, I.A. Alyautdinova, I.N. Malysheva, V.A. Potapov, Ya.G. Spiryakina

Archimedes Clinic Co., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Выделяют солечувствительную и солерезистентную артериальную гипертензию. В исследовании изучена взаимосвязь солечувствительности с полиморфизмами генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD 1: 1378 G>T, CYP11B2: -344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T среди европейской популяции г. Москвы. Исследованием на биоимпедансе подтверждено, что одним из ведущих механизмов развития гипертензии у солечувствительных пациентов является задержка жидкости. Выявлено повышение артериального давления на фоне задержки жидкости у пациентов с генотипом TT и аллелью T гена CYP11B2 и генотипом TT гена NOS3. Определена ассоциация солечувствительной гипертензии с аллелем T полиморфизма гена AGT (T704C) и аллелем C полиморфизма гена GNB3 (C825T). Выявлена ассоциация ВПЧПС с гетерозиготным генотипом G/T гена ADD 1-а G1378T (Gly460Trp). Полученные результаты позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонифицированной профилактики артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, солечувствительность, биоимпеданс, задержка жидкости, полиморфизм генов, генотипы.

Summary

Hypertension is classified as either salt-resistant or salt-sensitive. The study investigated the relationship between salt sensitivity and polymorphisms of AGT genes: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD 1: 1378 G>T, CYP11B2: -344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: -786 T>C, NOS3: 894 G>T among the European population of Moscow city. A bioimpedance study confirmed that water retention is one of the leading mechanisms for the development of hypertension in salt-sensitive patients. In patients with water retention with the TT genotype and allele T of CYP11B2 gene and the genotype of the TT of the NOS3 gene an increased blood pressure was observed. The association of salt-sensitive hypertension with allele T of polymorphism of AGT gene (T704C) and allele C polymorphism of gene GNB3 (C825T) was determined. There was revealed an association of high salt-taste threshold with the heterozygous genotype G/T of the ADD 1-a G1378T gene (Gly460Trp). These results allow the use of genetic markers in early personalized prevention of hypertension.

Key words: hypertension, salt sensitivity, bioimpedance, water retention, gene polymorphism, genotypes.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся различными осложнениями, которые приводят к инвалидизации населения [1, 2]. Развитие и прогрессирование АГ и ее осложнений неотъемлемо связано с факторами риска, к которым относятся низкая физическая активность, ожирение, нарушение липидного обмена, курение, чрезмерное употребление алкоголя и избыточное потребление поваренной соли [3]. Многочисленные клинические исследования, такие как Law M. R. et al. в 1991 году, Midgley J. P. et al. в 1996 году, INTERSALT, TONE, TOHP I и TOHP II, DASH, INTERMAP и др. в разных странах в разное время выявляли неблагоприятное влияние избыточного потребления соли на АГ и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Несмотря на рекомендации и многочисленные программы по разработке диет, направленные на снижение употребления NaCl в рационе питания как в России, так и за рубежом, потребление поваренной соли среди населения часто превышает рекомендованное допустимое количество (не более 5 г соли в сутки) и составляет более

10 г в сутки [7, 11, 12]. Это может быть связано как с многовековыми национальными особенностями и семейными традициями, так и быстрым ритмом современной жизни, включающим частое употребление полуфабрикатов и фастфуда [12]. Со временем частое и чрезмерное употребление соленых и острых продуктов приводит к снижению чувствительности вкусовых рецепторов. Вкусовые рецепторы — это чувствительные клетки на поверхности языка, которые дают нам ощущение под названием «вкус» после воздействия на них различных химических веществ. Они подвержены изменениям восприятия при любых воздействиях на организм, таких как возраст, различные хронические заболевания (системные, эндокринные, инфекционные и др.), действия лекарственных препаратов, лучевой терапии, дефицит витаминов и микроэлементов, а также вредные привычки (курение, частое употребление алкоголя). Формируется как бы порочный круг: употребление соленой пищи, особенно в сочетании с другими факторами, приводит к снижению чувствительности рецепторов, что в свою очередь требует дополнительного досаливания для получения удовольствия от еды.

Использование методики R. J. Henkin для выявления порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) как в классическом, так и в модифицированном варианте позволяет определить уровень вкусовой чувствительности рецепторов у пациентов для определения адекватного отношения пациента к количеству потребляемой соли [13].

Ограничение солевой нагрузки сопровождается снижением систолического артериального давления (САД) на 10–20 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) на 4–5 мм рт. ст. [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Даже без подъемов артериального давления снижение потребления поваренной соли благоприятно влияет на сердечно-сосудистые заболевания, снижая риск смертности, в том числе от инсульта [14, 15]. Однако избыточное потребление соли не у всех пациентов приводит к повышению артериального давления. Изменение артериального давления на солевой нагрузке более чем на 5% относят к солечувствительной гипертензии (salt-sensitive hypertension).

В современной литературе обсуждаются различные механизмы солечувствительной гипертензии. Солечувствительность может быть обусловлена снижением активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, низким уровнем предсердного натрий — уретического пептида и калликреина, снижением концентрации эндотелина и оксида азота, синтезом вазодилаторных простагландинов в почках и уменьшением продукции допамина при дефекте внутрипочечной допаминергической системы [16–19]. Отмечается взаимосвязь солечувствительности с полом, возрастом, расой и наследственной предрасположенностью [20]. Повышение артериального давления при первичной артериальной гипертензии у 30–40% пациентов обусловлено генетическими факторами. Лишь для малой доли гипертензивных состояний человека выявлены конкретные гены, и определены механизмы повышения артериального давления. Гипертензивная болезнь генетически гетерогенна, за формирование болезни может нести ответственность разная комбинация генов. Так как структура заболевания полигенная, вклад каждого отдельного генетического локуса может быть небольшим. В развитии гипертензии имеет место феномен взаимодействия генов между собой, оказывающий взаимное усиление или ослабление влияния друг на друга [21].

Изучение генетической обусловленности солечувствительной гипертензии выявило полиморфизмы генов CYP11B2, ADD1, hANP и др., дающие предпосылки для ее развития [22, 23, 24]. Однако результаты проведенных исследований неоднозначны. Одной из причин выявленных противоречий считают проведение исследований среди пациентов, различных по расе [25, 26]. Учитывая многофакторный характер развития артериальной гипертензии, целесообразно проведение исследования генетического кодирования различных механизмов регуляции АД в однородных группах пациентов.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь солечувствительности с полиморфизмами генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD1: 1378 G>T, CYP11B2: –344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: –786 T>C, NOS3: 894 G>T среди европейской популяции г. Москвы.

Материалы и методы

Было проведено исследование жителей г. Москвы по выявлению среди гипертоников пациентов с различным порогом вкусовой чувствительности. При скрининговом обследовании пациентов на выявление порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по методике R. J. Henkin у пациентов с АГ I степени, I стадии, низким риском ССО в возрасте 25–50 лет из 412 человек 132 человека (32%) имели высокий ПВЧПС (ВПВЧПС), а 280 человек (68%) — нормальный и низкий ПВЧПС (НПВЧПС). Для дальнейшего генетического анализа в исследование включены 96 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I степени, I стадии, низкого риска ССО, не получавших регулярной гипотензивной терапии в течение трех месяцев перед включением, в возрасте 25–50 лет: 53 мужчины и 43 женщины. Критерии исключения из исследования: вторичная гипертензия, ОНМК или ТИА в анамнезе, ИБС, ОИМ, ХСН, заболевания почек, печени, сахарный диабет I и II типов, беременность, лактация, менопауза, табакокурение, злоупотребление алкоголем. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам проведено определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) по классической методике R. J. Henkin. По методу M. H. Weinberger определялась солечувствительность [36]. Пациентам на пять дней назначалась высокосолевая диета (12–15 г поваренной соли в сутки), затем на пять дней низосолевая диета (2–5 г поваренной соли в сутки), по истечении которых дважды проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Пациенты, у которых среднее АД увеличивалось на 10% и более, считались солечувствительными. Уровень потребления соли контролировался по утренней экскреции натрия в моче. Группа солечувствительных больных составила 52 человека (26 мужчин и 26 женщин), группа солерезистентных — 44 человека (27 мужчин и 17 женщин). Группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациентам были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови, включая липидный спектр и биохимический анализ мочи), расчет индекса массы тела, ЭхоКГ (VIVIDS5 датчиком 3S-RS), ЭКГ, СМАД (ABPM-02, Meditech, Венгрия; мониторирование проводили с интервалами в дневные и ночные часы 30 минут).

Биоимпедансметрия (анализатор оценки баланса водных секторов организма «ABC-01 Медасс» с базовой программой оценки состава тела ABC-01–03612, предназначенный для интегральной оценки состава тела в рамках трехкомпонентной модели: жировая масса, тощая масса, общая жидкость организма). Прибор служит для обнаружения нарушений гидратации тканей, водно-солевого обмена и липидного обмена на основе измерений импеданса всего тела, в основу которого входит активное и реактивное сопротивление [32].

Генотипирование генов проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в лаборатории «Клиника новых медицинских технологий „АрхиМед“» (г. Москва)

Таблица 1
Клиническая характеристика групп

Показатели	Группы	Солечувствительные (n = 52)	Солерезистентные (n = 44)	P < 0,05
Возраст, лет		36 (25–50)	36 (25–50)	N/S
Пол (мужчины / женщины)		32 / 11	26 / 11	
Длительность АГ, лет		1,5 (0,6–2,8)	1,4 (0,8–2,3)	N/S
Исходные показатели офисного АД (САД, мм рт. ст. / ДАД, мм рт. ст.)		145,4 ± 2,5 / 88,2 ± 0,8	142,4 ± 2,3 / 86,1 ± 1,3	N/S
ИМТ, кг/м²		26,16 (24,35–27,73)	25,8 (23,20–26,52)	N/S
Обхват талии, см		95 (76,0–98,0)	92 (73,0–89,0)	N/S
Глюкоза, ммоль/л		4,5 (3,8–5,0)	4,3 (3,5–4,8)	N/S
ОХС, ммоль/л		5,14 (4,58–5,2)	5,10 (4,29–5,43)	N/S
ТГ, ммоль/л		1,32 (0,75–2,90)	1,27 (0,97–1,57)	N/S
ЛПВП, ммоль/л		1,35 (1,18–1,6)	1,32 (1,14–1,61)	N/S
ЛПНП, ммоль/л		3,01 (2,4–3,96)	3,05 (2,40–3,81)	N/S
ЛПОНП, ммоль/л		0,53 (0,48–1,12)	0,52 (0,50–1,07)	N/S
Общий белок, г/л		81 (72–85)	79 (69–85)	N/S
Мочевина, мм/л		5,8 (4,3–7,1)	5,4 (4,2–6,8)	N/S
Креатинин, мкм/л		80 (66–99)	77 (64–98)	N/S
K+		3,9 (3,7–4,6)	4,2 (3,7–4,8)	N/S
Na+		142 (137–147)	140 (137–145)	N/S
КДР, мм (ЭхоКГ)		48,0 (47,0–49,0)	47,0 (43,5–49,5)	N/S
КСР, мм (ЭхоКГ)		33,0 (32,0–35,0)	33,0 (28,5–33,5)	N/S
ФВ ЛЖ, % (ЭхоКГ)		63,5 (61,0–67,01)	63,0 (59,5–65,5)	N/S
Масса миокарда, г (ЭхоКГ)		187,2 (170,3–207,0)	180,95 (164,00–195,65)	N/S

в лаборатории генетики и ПЦР-диагностики на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени: ДТ-лайт и ДТ-96 с использованием приборов (серии ДТ) и специализированного программного обеспечения производства ООО «НПО ДНК-Технология».

Одним из преимуществ выбранного генетического обследования является доступность для широкого круга пациентов проведения исследований в клинических лабораториях. Набор изучаемых генотипов весьма изучен и используется для определения генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе артериальной гипертензии. В контексте генетической обусловленности развития солечувствительной гипертензии данные генотипы комплексно были исследованы впервые.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение S или медиана, 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения групп применяли критерий Вилкоксона при неправильном распределении и t-критерий Стьюдента при правильном. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров в группах солечувствительных и солерезистентных нами использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

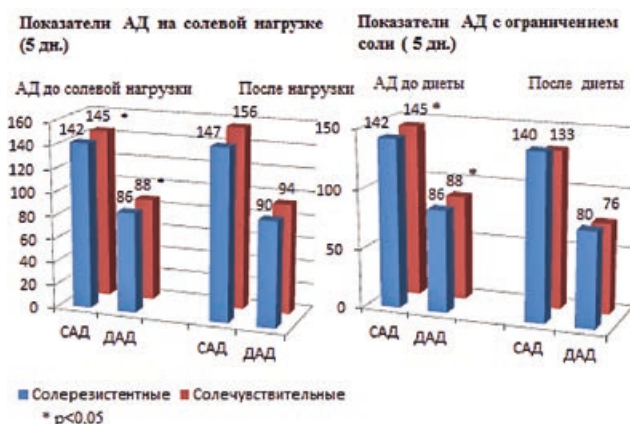


Рисунок 1. Влияние потребления соли на изменение АД у больных АГ с различной солечувствительностью.

Результаты исследования

После определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) у 41 (42,7%) обследованного больного гипертонической болезнью выявлен высокий порог (ВПВЧПС), у 55 (57,3%) пациентов — нормальный порог (НПВЧПС). При этом солечувствительных больных, артериальное давление которых напрямую коррелирует с солевой нагрузкой, выявлено 52 (54,2%), а солерезистентных — 44 (45,8%). Таким образом, было установлено, что среди гипертоников на 8% чаще встречаются солечувствительные пациенты. Данные результаты совпадают с результатами других исследований по изучению солечувствительности в различных популяциях. В то время как среди здоро-

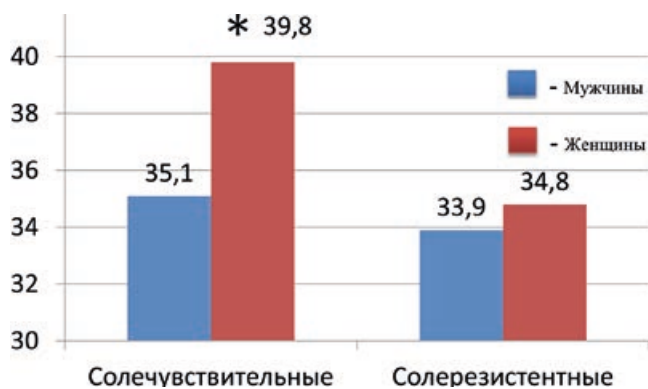


Рисунок 2. Показатели анализа жидких сред организма на биоимпедансе.

вых людей доля солечувствительных в два раза ниже [15]. Установлена достоверная разница в показателях исходного офисного САД и ДАД и показателях офисного САД и ДАД после периода высокосолевого (потребление натрия в течение пяти дней 10–12 г) и низкосолевого (потребление натрия в течение пяти дней 3–5 г) диеты. На солевой нагрузке цифры АД были достоверно выше в группе солечувствительных больных, чем у солерезистентных. На диете с ограничением соли у солечувствительных было более выраженное снижение цифр систолического и диастолического АД (рис. 1). Средние параметры СИ в группе солечувствительных пациентов снижались на солевой нагрузке в связи с увеличением числа пациентов non dipper (56,7%) в отличие от бессолевой диеты (35,2%). В группе солерезистентных значимых изменений СИ не было выявлено.

При оценке результатов исследования на биоимпедансе была выявлена задержка жидкости среди солечувствительных пациентов, причем у солечувствительных женщин выявлена достоверно более высокая задержка жидкости, чем у солечувствительных мужчин и солерезистентных пациентов обоих полов (рис. 2). Данные результаты позволяют предположить, что одним из ведущих механизмов формирования артериальной гипертензии у солечувствительных женщин является нарушение водно-солевого обмена.

Изучение показателей АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов изучаемых генов выявило более высокие показатели систолического АД у пациентов с генотипом ТТ и аллелью Т гена CYP11B2 в сравнении с пациентами — носителями генотипа СС. Различия были достоверно значимые. В то же время у пациентов с генотипами СТ и ТТ гена CYP11B2 в сравнении с носителями генотипа СС отмечалось достоверно значимое повышение показателей задержки жидкости в организме (табл. 2).

Ранее проведенные исследования C-344Т полиморфизма гена CYP11B2 показали ассоциации с АГ и позитивной корреляцией с уровнем альдостерона плазмы. По данным E. Brand и соавт., распространенность –344Т-аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и –344Т-аллель ассоциировался с АГ [27]. В исследованиях E. Davies и соавт. показано большее накопление –344Т-аллеля у гипертоников и отмечается, что его носители проявляют большую экскрецию альдостерона

по сравнению с СС-гомозиготами [28]. Роль альдостерона в регуляции артериального давления, хотя и признавалась в течение многих лет, в последнее время все больше привлекает внимание. Сообщалось о первичных аномалиях альдостерона, в частности, повышенном отношении альдостерона к ренину у большого числа пациентов с гипертензией [29]. В исследовании Framingham Offspring высокие уровни альдостерона в плазме, хотя и в нормальном диапазоне, выявлялись у нормотензивных лиц, у которых в последующем развивалась гипертензия [30]. Таким образом, можно предположить генетически обусловленный механизм развития АГ по гену CYP11B2, связанный с задержкой жидкости и нарушением водно-соляного баланса и, вероятно, обусловленный нарушением экскреции альдостерона у солечувствительных пациентов.

Изучение генотипов гена NOS3 выявило достоверно более высокие цифры систолического АД и задержку жидкости у пациентов с генотипами ТТ в сравнении с носителями генотипов GG (табл. 3).

Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) отвечает за кодирование фермента синтазы окиси азота, а вырабатываемый им оксид азота относится к одному из самых важных медиаторов, участвующих в различных патофизиологических процессах. Мутация гена встречается в европеоидных популяциях с частотой до 30–40% и является маркером сердечно-сосудистых осложнений. Значение гена eNOS в развитии АГ подтверждается и тем, что у мышей с разрушенными генами eNOS отмечают более высокий уровень АД, чем у контрольных [31]. Генотипы G/T и T/T ассоциированы со снижением активности NO-синтазы и предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и способствует росту периферического сосудистого сопротивления, что в условиях избыточного потребления натрия, задержки жидкости и увеличения объема циркулирующей крови приводит к формированию артериальной гипертензии. Механизм участия генотипа ТТ гена eNOS в развитии АГ также обусловлен развитием эндотелиальной дисфункции, что ведет к активации сосудосуживающих медиаторов (эндотелин и тромбоксан), которые превалируют над сосудорасширяющими (простациклин, оксид азота).

Изучение полиморфизмов генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A, ADD1: 1378 G>T, CYP11B2: –344 C>T, GNB3: 825 C>T, NOS3: –786 T>C, NOS3: 894 G>T у пациентов солечувствительной и солерезистентной АГ выявило ассоциацию солечувствительной гипертензии с аллелем Т полиморфизма гена AGT (T704C) — отношение шансов 1,85; 95% CI; доверительный интервал 1,01–3,38 (средний риск); $p = 0,05$. Это позволяет предположить, что механизм формирования солечувствительной гипертензии в меньшей степени, чем солерезистентной, реализуется через ренин-ангиотензиновую систему, связанную с носительством аллеля С. Выявлена ассоциация солечувствительной гипертензии с аллелем С полиморфизма гена GNB3 (C825T) — отношение шансов 2,02; 95% CI; доверительный интервал 1,14–3,60 (повышенный риск);

Таблица 2
Показатели АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов гена CYP11B2 у больных АГ

Параметры	Генотипы	СС (n = 15)	P1	СТ (n = 59)	P2	ТТ (n = 22)	P3
Ср. сут. САД, мм рт. ст.		140,0 ± 5,1	N/S	142,0 ± 6,2	p < 0,05	148,0 ± 8,1	p < 0,05
Ср. сут. ДАД, мм рт. ст.		80,0 ± 3,2	N/S	82,0 ± 4,0	N/S	84,0 ± 3,3	N/S
Биоимпеданс, кг		30,0 ± 2,4	p < 0,05	33,0 ± 3,3	N/S	32,0 ± 4,7	p < 0,05

Примечание: p₁ — достоверность различий результатов для СС- и СТ- генотипов, p₂ — достоверность различий результатов для СТ- и ТТ- генотипов, p₃ — достоверность различий результатов для ТТ- и СС- генотипов.

Таблица 3
Показатели АД и жидких сред организма в зависимости от распределения генотипов гена NOS3 у больных АГ

Параметры	Генотипы	GG (n = 63)	P1	GT (n = 22)	P2	ТТ (n = 11)	P3
Ср. сут. САД, мм рт. ст.		124,0 ± 7,8	p < 0,05	133,0 ± 8,6	N/S	130,0 ± 7,9	p < 0,05
Ср. сут. ДАД, мм рт. ст.		78,0 ± 6,1	N/S	79,0 ± 5,9	N/S	77,0 ± 6,3	N/S
Биоимпеданс, кг		29,0 ± 3,7	p < 0,05	32,0 ± 5,1	N/S	33,0 ± 4,8	p < 0,05

Примечание: p₁ — достоверность различий результатов для GG- и GT- генотипов, p₂ — достоверность различий результатов для GT- и ТТ- генотипов, p₃ — достоверность различий результатов для ТТ- и GG- генотипов.

p = 0,02, что совпадает с данными других исследователей [33], которые выявили, что в формировании солечувствительности принимает участие С-аллель С825Т полиморфизма гена GNB3. Низкую вкусовую чувствительность к поваренной соли и избыточный солевой режим у больных ЭГ связывают с С-аллелью (СС и СТ-генотипы) гена GNB3. При этом в нашем исследовании у пациентов АГ, носителей генотипа СС гена GNB3 фиксировались достоверно более высокие цифры среднесуточного САД в сравнении с носителями других генотипов гена GNB3. В исследовании, проведенном в Сибирском регионе с гипертонией в молодом возрасте (OR 3,5), был ассоциирован генотип ТТ, а носительство аллеля С имело протективный эффект [34]. Данные нашего исследования совпадают с результатами исследования, проведенного у русских жителей г. Москвы, где с СС3 была выявлена ассоциация аллеля С полиморфного маркера С825Т гена GNB3, в то время как аллель Т обладал протективным эффектом [35]. Выявленные противоречия подтверждают факт особенности генетической ассоциации мультифакторных заболеваний, в том числе СС3, в зависимости от региона и расовой принадлежности. При анализе значений частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена ADD1-α G1378T (Gly460Trp) в группе больных АГ с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли (ВПВЧПС) и низким (НПВЧПС) выявлена ассоциация ВПВЧПС с гетерозиготным генотипом G/T гена ADD1-α G1378T (Gly460Trp) — отношение шансов 2,82 (высокий); 95 % CI; доверительный интервал 1,14–7,02; p = 0,05. Ген ADD1-α непосредственно влияет на повышение активности натрий-калиевого насоса и нарушение реабсорбции натрия в тубулярном аппарате почек, поэтому при генетической склонности к повышенному потреблению соли риск развития АГ у данных больных будет высоким.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что среди пациентов с артериальной гипертонией I степени, I стадией, низким риском ССО солечувствительные пациенты встречаются в два раза чаще по сравнению со здоровой популяцией. В то же время они составили чуть более половины больных (54,2%), что не противоречит другим исследованиям [15]. Выявлено достоверно значимое различие в повышении артериального давления на диете с повышенным содержанием соли и снижением давления на бессолевой диете у солечувствительных пациентов в сравнении с солерезистентными больными. Одним из ведущих механизмов развития гипертонии у солечувствительных пациентов является задержка жидкости, что было подтверждено исследованием на биоимпедансе. Изучение генетического статуса среди москвичей европеоидной расы с артериальной солечувствительной гипертонией выявило повышение артериального давления на фоне задержки жидкости у пациентов с генотипом ТТ и аллелью Т гена CYP11B2 и генотипом ТТ гена NOS3. Полученные результаты позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонифицированной профилактики артериальной гипертонии.

Список литературы

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В., Оганов Р. Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
2. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13.
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12.

4. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III: analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ*. 1991; 302: 819–824.
5. Midgley J.P., Matthew A.G.; Greenwood C.M., et al. Effect of Reduced Dietary Sodium on Blood Pressure. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 1996; 275 (20): 1590–1597.
6. He F.J., MacGregor G.A. How Far Should Salt Intake Be Reduced? *Hypertension*. 2003; 42: 1093–1099.
7. Sacks F.M., Svetkey L.R., Vollmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3–10.
8. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–893.
9. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al. for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease. The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (1): 32–40.
10. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319–328.
11. Волков В.С., Поселюгина О.Б., Нилова С.А. Артериальная гипертония и потребление поваренной соли в России // *Болезни сердца и сосудов* 2009; 9: 4: 16–18.
12. Бабкин А.П., Гладких В.В., Першуков И.В. «Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией». *Кардиология*, 2010 № 9.
13. Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании. *Бюл ВКНЦ СССР* 1983; 1: 3.
14. Sacks F., Svetkey L., Vollmer W., Appel L., Bray G., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P., Miller E., Simons-Morton D., Karanja N., Lin P. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *New Eng J Med* 2001; 344: 1: 3–10.
15. Поселюгина О.Б., Волков В.С. О роли поваренной соли в патогенезе гипертонической болезни. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2005; 2: 35–39.
16. Koolen M.I., Bussemaker-Verduyn E., den Boer E., van Brummelen P. Clinical, biochemical and haemodynamic correlates of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1 (suppl. 2): S21–S23.
17. Ferri C., Bellini C., Coassin S. et al. Abnormal atrial natriuretic peptide and renal responses to saline infusion in nonmodulating essential hypertensive patients. *Circulation* 1994; 90: 2859–2869.
18. Bragulat E., Sierra A., Antonio M., Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444.
19. Grant F.D. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and alfa-adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39: 191–196.
20. Franco M., Sanchez-Lozada L.G., Bautista R. et al. Pathophysiology of salt-sensitive hypertension; a new scope of an old problem. *Blood Purif*. 2008; 26: 45–48.
21. Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. / Изучение генетической обусловленности артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Медицинский альманах* 2011. — № 3. — тр. 81–84.
22. Andersen K. Aldosterone synthase inhibition in hypertension. // *Curr Hypertens Rep*.— 2013.— V. 15.— № 5.— P. 484–8.
23. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. // *Lancet*.— 1997.— V. 349. N9062.— P. 1353–1357.
24. Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R., et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. // *JAMA*.— 2008.— V.299. N3.— P. 296–307.
25. Poch E., Gonzalez D., Giner V. et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms // *Hypertension*.— 2001.— Vol. 38, N5.— P. 1204–1209.
26. Kojima S., Ikenaga T., Matsuoka H. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors // *J. Hypertension*.— 1994.— Vol. 12, N7.— P. 797–801.
27. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension // *Hypertension*.— 1998.— 32.— 198–204.
28. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 // *Hypertension*.— 1999.— 33.— 703–707.
29. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–2157.
30. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
31. Яковлева О.И., Вахрамеева И.В., Ларионова В.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // *Арт. гипертензия*.— 2005.— Т. 11.— № 3.— С. 195–200.
32. Васильев А.В., Хрущева Ю.В., Николаев Д.В. Биофизические основы и протокол обследования методом одностатного биоимпедансного анализа состава тела. Методическая статья.
33. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. С825Т полиморфизм гена GNB3 и солечувствительность у больных эссенциальной гипертензией // II международный конгресс кардиология на перекрестке наук: Тез. докл. Тюмень, 2011.— С. 2/
34. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. Фармакогенетика и фармакогеномика.— 2015.— 2.— Стр. 4–8.
35. Никитин А.Г. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца. Автореферат. диссертации на соискание ученой степени к.б.н. 2008.
36. Weinberger M.H. Salt-sensitive of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481–490.




КОНГРЕСС СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОСКВА 08-09.12.17