

**УДК 618.595 – 092:611- 018.74**

Школьник В.В., Зайцева М.М., Андрєєва А.О.

## **ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Дане дослідження є фрагментом НДР кафедри ВМ №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: «Поліморфізм генів PPAR $\gamma$ 2 та ACE та його вплив на формування патогенетичних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю». Номер держреєстрації (0112U002385).

За даними епідеміологічних досліджень в Україні поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у міській та сільській популяції становить 29,3%, та 36,8% відповідно [1], знають про неї 80,8% та 66,1%, а контролюють артеріальний тиск (АТ) тільки 18,7 та 8% відповідно[2,3]

Це призвело до того, що на сьогоднішній день Україна займає одне з перших місць за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів. Низький контроль АТ свідчить, що лікування АГ є актуальною проблемою в Україні та світі [3].

Серед чинників ризику, впливаючих на розвиток та прогноз АГ виділяють: дисліпідемії, абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози та розвиток інсулінорезистентності (ІР) [4].

ІР у хворих на АГ є проявом«компенсаторної функції» організму

на зміни навколишнього середовища для підтримання енергетичного балансу та урегульованої діяльності всіх органів та систем, що здійснюється у зв'язку з генотипом окремого індивідуума. Характер АГ у 35% зумовлен генетичними змінами, у 50% залежить від особливостей стилю життя індивідуума, у 15% - від чинників зовнішнього середовища [5]. На сьогоднішній день, роль генетичних мутацій не до кінця з'ясована, результати досліджень суперечливі і мають різні відокремлення в різних популяціях.

Один з найперспективніших підходів до оцінки генетичної схильності до АГ - вивчення її асоціації з генами, а якнайкращий шлях до виявлення генів - можливих кандидатів на помітну роль в розвитку АГ - дослідження генів, що визначають функціонування систем, що впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень. АГ сама по собі може призвести до формування ІР і навіть до виникнення цукрового діабету (ЦД). Ця спадкова особливість в комплексі з надмірним споживанням їжі і низьким рівнем фізичної активності з часом сприяє розвитку ожиріння (ОЖ). Середовищні чинники сприяють розвитку і прогресу компонентів метаболічного синдрому при АГ за рахунок порушення експресії генів, контролюючих проведення сигналу інсуліну, поліморфних ліпідних порушень, дефектів ферментів метаболізму глюкози, тощо. Крім того, на генетичну схильність до АГ впливають расові відмінності, статева належність, віковий чинник, стан пресорної активності симпатoadреналової і ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), депресорний потенціал калікреїн-кінінової системи і функція нирок, дисфункція ендотелію [6].

Для проведення аналізу впливу поліморфізму генів на патогенез та клінічні прояви АГ та ІР в якості генів – кандидатів обрано ген

ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) та ген рецептора активатора проліферації пероксисом типу  $\gamma$  (PPARG). Це пов'язано з тим, що ці гени приймають активну участь у регуляції АТ, обміну вуглеводів та ліпідів та є мішенями для антигіпертензивної терапії.

Механізми регуляції АТ можна розділити на гемодинамічні чинники, які безпосередньо формують гідродинамічний тиск і власне регуляторні механізми (нервові і гуморальні), що дозволяють міняти його рівень залежно від ситуації, що склалася. АТ — це константа, досягнута при рівновазі між серцевим викидом і периферичним судинним опором, за рахунок наступних механізмів:

- стимуляція активності симпатичної нервової системи (СНС);
- РААС;
- підвищення реабсорбції  $\text{Na}^+$  в проксимальних і дистальних каналцях нефрона, що сприяє затримці рідини і розвитку гіперволемії, підвищенню змісту  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  в стінках судин;
- блокада трансмембранних іонообмінних механізмів ( $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - і  $\text{Ca}^{2+}$ - залежні АТФази), що підвищує зміст  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ ; зменшує  $\text{K}^+$  та приводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних дій;
- стимуляція проліферації гладеньких м'язових клітин судинної стінки, що спричиняє звуження артеріол і підвищення загального периферичного опору.

Ще у 80-х роках ХХ століття вчені прийшли до висновку, що поєднання АГ з метаболічними факторами ризику є закономірним проявом одного ланцюга складних біохімічних порушень на тканевому

рівні. Згідно результатам епідеміологічних досліджень, рівні інсуліну натще і вуглеводного навантаження виявилися достовірно більш високими у осіб з АГ, ніж у обстежених з нормальним АТ. В дослідженнях С.М. Ferrario та R. Smith було продемонстровано, що хворі АГ утилізували на 40 % менш глюкози, ніж особи з нормальним АТ. Більш того, ступінь утилізації глюкози обернено пропорційно залежав від величини систолічного артеріального тиску (САТ). Ці дані знайшли підтвердження в більш пізніх дослідженнях. У випадковій репрезентативній вибірці чоловіків-москвичів було показано, що в 60 % випадків АГ поєднувалася з ІР. На підставі цих даних сформувався гіпотеза про асоціацію АГ з гіперінсулінемією (ГІ)[8].

З іншого боку, у 36 % хворих, що мали гіперліпопротеїдемію (ГЛП) або надлишкову масу тіла (НМТ), не було виявлено ІР [7].

Інсулін є одним з ключових життєво важливих гормонів, що беруть участь у регуляції накопиченні і використання енергетичних субстратів, рості та розвитку іонному транспорті та активності вегетативної нервової системи. Цей гормон є інгібітором ліполізу, що знижує вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК) з адипоцитів шляхом інгібування ліпази [9]. В нормі інсулін пригнічує стимулюючий ефект гіперглікемії на експресію гена ангіотензиногена (*ANG*) в клітинах проксимальних каналців нирок і перешкоджає збільшенню секреції *ANG* [10].

ІР – зниження чутливості тканин до одного або декількох ефектів біологічної дії інсуліну. Проте більш часто ІР визначають як стан, який супроводжується зниженням поглинання глюкози тканинами організму під впливом інсуліну, тобто цей стан організму, який супроводиться резистентністю клітин різних органів і тканин до

глюкозо-знижуючої дії інсуліну. ІР зустрічається більш ніж в 25 % у практично здорових осіб без ОЖ. Поширеність ІР у хворих корелює з порушенням толерантності до глюкози, з дисліпідемією (ДЛП), гіперурікемією і гіпертензією. Підтримка нормального обміну глюкози в умовах зниження чутливості тканин до інсуліну можлива лише за умови підвищення секреції інсуліну підшлунковою залозою, тобто наявністю ГІ. Але в умовах тривалої ГІ і інсулінової резистентності не відбувається адекватного розподілу глюкози в периферичних тканинах, залишається підвищене утворення глюкози печінкою і надмірний вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ) в сироватці крові.

Гіперглікемія сама по собі може бути причиною як ІР, так і недостатності функції  $\beta$ -клітин. Нормальний стан обміну вуглеводів в організмі протягом довгого часу (роки і десятки літ) забезпечується за рахунок підвищеної секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами острівців підшлункової залози. Тривалість такої компенсаторної функції підшлункової залози залежить від наявності певних генетичних і численних чинників зовнішнього середовища. Зниження здатності  $\beta$ -клітин до адекватної секреції інсуліну супроводжується розвитком порушеної толерантності до глюкози (ПТГ), а потім – ЦД.

Наявність ІР рано чи пізно призводить до гіперглікемії (глюкозотоксичності), що супроводжується окислювальним стресом і збільшенням рівня вільних радикалів, які прискорюють апоптоз. Антигени острівців і  $\beta$ -клітин стають доступними імунікомпетентним клітинам, призводячи до участі в цих процесах і інших імунних компонентів (Т-кілери, цитотоксичність і ін.) в механізмах прогресивного зменшення кількості  $\beta$ -клітин. Крім цього, надмірне

утворення фактора некрозу пухлин -  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у вісцелярному жирі також збільшує швидкість апоптозу  $\beta$ -клітин.

Особливу роль в зв'язку ІР та АГ відіграє ОЖ абдомінального типу. АГ розвивається у 60 % хворих на ожиріння. Абдомінальний тип ОЖ поєднується з ДЛП, серцево-судинними порушеннями, гіпертензією. Такий тип ОЖ посилюється такими шкідливими звичками, як куріння і споживання алкоголю. В абдомінальних жирових депо швидкість ліполізу значно вище, ніж в підшкірно-жировій клітковині і ВЖК, що вивільняються в період ліполізу, безпосередньо поступають в печінку, призводячи до підвищення синтезу ліпопротеїнів і їх надмірного надходження в ендотеліальні і м'язові клітини. Як показали дослідження останніх років, жирова тканина є також ендокринною залозою, яка секретує значну кількість гормонів і біологічно активних пептидів, які впливають на чутливість тканин до інсуліну [11,12].

В дослідженнях Оганова Р.Г. і співавт. (2007) вміст інсуліну в сироватці крові у хворих АГ з ОЖ був значно вищим, ніж в групі хворих АГ без ОЖ як натще, так і через 2 години після навантаження глюкозою. В групі з поєднанням АГ, ОЖ і ПТГ концентрація інсуліну в сироватці крові була ще вищою. За рівнем інсуліну натще групи з ОЖ, але з наявністю і з відсутністю ПТГ, достовірно не розрізнялися після перорального навантаження глюкозою. Групи, де ОЖ поєднувалося з ПТГ, рівень інсуліну виявився достовірно вище, ніж при ОЖ без ПТГ. Відношення рівнів в плазмі крові глюкози до інсуліну натще було нижчим в обох групах із ОЖ як за наявності, так і за відсутності ПТГ. Відношення глюкоза/інсулін і через 2 години після навантаження глюкозою в групах АГ з ОЖ було значно нижчим, ніж в групі хворих АГ

без ОЖ [13].

Один з важливих показників ІР по J. Caro - величина відношення глюкоза/інсулін < 6,0 натще - був виявлений у 37 % хворих АГ і у 38 % хворих з ОЖ і ПТГ, тоді як у хворих АГ без ОЖ такого показника ІР не було знайдено ні в одному випадку.

При ІР інгібування інсуліном глюкозостимулюючої експресії гена ангіотензиногена (*ANG*) в клітинах проксимальних канальців нирок не відбувається і посилюється секреція *ANG*. В наш час активно обговорюються лептин-залежні механізми гіперсимпатикотонії. Тільки у 2004 р. було переконливо показано, що деякі компоненти РААС (ангіотензин, АПФ, АТ1R- і АТ2R - рецептори) знаходяться безпосередньо у  $\beta$ -клітинах. Застосування сучасних молекулярно-біологічних технологій дозволило встановити, що пострецепторні сигнали системи ангіотензина II (*ANG II*) і інсуліну тісно пов'язані. *ANG I* блокує основний метаболічний ефект інсуліну — транспорт глюкози в клітину — і посилює проліферативну і атерогенну дію інсуліну.

Крім означених, основними причинами стану ІР є :

1. Зменшення кількості інсулінових рецепторів (в адипоцитах);
2. Зниження активності тирозинкінази інсулінового рецептора (адипоцити та м'язова тканина);
3. Порушення транслокації внутрішньоклітинних транспортерів глюкози на мембрані (найбільш виражене в адипоцитах);
4. Порушення неокислювального шляху глюкози – синтез глікогену.

Розвитку ІР сприяють як генетичні фактори (дефект інсулінових рецепторів чи пострецепторний дефект), так й вплив зовнішніх факторів. Одним з важливих зовнішніх чинників є спосіб життя.

Надмірне харчування, вживання рафінованих продуктів, надмірне вживання легкозасвоюваних вуглеводів (пепси-кола, кока-кола, фанта і ін.), малорухливий спосіб життя та гіподинамія є основними причинами збільшення кількості хворих на ожиріння [14]. Також сюди відносяться такі чинники як: похилий вік, деякі захворювання (атеросклероз, полікістоз нирок, цироз печінки, хронічна ниркова хвороба, травми), а також вплив лікарських препаратів.

Останнім часом багато уваги приділяється ролі функції ендотелію в формуванні та розвитку АГ. У патогенезі АГ, який пов'язан з метаболічними порушеннями, ендотеліальна функція є важливим аспектом синдрому ІР та сприяє її розвитку, збільшенню реактивності судин та подальшому формуванню АГ [15]. Показано, що у дорослих осіб з ОЖ та індексом маси тіла (ІМТ) в середньому  $35,2 \text{ кг/м}^2$  ендотелійзалежна релаксація плечової артерії корелювала з рівнем глюкози в крові, незалежно від маси тіла, рівнів ліпідів, окислених ХС ЛПНЩ, С- реактивного протеїну, адіпонектину, АТ та інсуліна. Через 6 тижнів низькокалорійної дієти та зменшенням ІМТ в середньому на 11 % ендотелійзалежна релаксація збільшилась на 60 % у жорсткій залежності від зменшення в плазмі глюкози, а не інших чинників. З іншого боку, при дослідженні, що включало 63 443 чоловіків у віці 21-60 років, наявність гіперглікемії (більше  $6,9 \text{ ммоль/л}$  чи  $125 \text{ мг/дл}$  натще) закономірно асоціювалась зі збільшенням вмісту ТГ і ХС у сироватці, зростанням систолічного, діастолічного та пульсового АТ [16].

ІР є важливим ланцюгом, що обумовлює взаємозв'язок порушень вуглеводного та ліпідного обмінів [17]. ДЛП супроводжує ІР у 88 % випадків. Особливості ліпідного спектру при АГ та ІР характеризуються «ліпідною тріадою», яка включає збільшення концентрації тригліцеридів

(ТГ), зниження рівню холестерина ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і перевагу в крові дрібних щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПДНЩ) фенотипа В при граничних значеннях ХС ЛПНЩ [18,19]. Такий стан є наслідком наступних подій: в умовах ІР і недостатньої секреції інсуліна порушується постпрандіальна регуляція ліпідів, підвищується рівень ВЖК в крові, збільшується продукція ХС ЛПДНЩ печінкою і зменшується їх гідроліз ліпопротеїдліпазою, що призводить до зростання кількості багатих ТГ циркулюючих ліпопротеїдних частинок. Вторинно зменшується концентрація ХС ЛПВЩ через підвищення переносу ефірів ХС із ЛПВЩ в ЛПДНЩ і хіломікрони в обмін на ТГ.

Одним із основних проявів порушення ліпідного спектру крові у хворих на АГ з метаболічними порушеннями ліпідного обміну є збільшення кількості дрібних, щільних ХС ЛПНЩ фенотипа В, що володіють високою атерогенністю, при чому концентрація цих частинок різко зростає при рівні ТГ >132 мг/дл. В таких станах переважають дрібні та щільні ХС ЛПНЩ з низьким вмістом ХС, але концентрація ХС ЛПНЩ у хворих може не відрізнятися від рівня цього показника у пацієнтів без патології. Однак через високу атерогенність дрібних частинок при одному й тому ж рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД «коронарний» ризик суттєво вищий [20]. Крім того, ІР спричиняє зниження активності ліпопротеїнліпази (ЛПЛ) та призводить до надмірного надходження ВЖК в кров. При ІР підвищується активність протеїна, який переносить ефіри ХС від ЛПВЩ до ЛПДНЩ в обмін на ТГ, при цьому відбуваються якісні модифікації ЛПВЩ із зниженими антиоксидантними та протизапальними властивостями [21]. ГІ, що супроводжується ІР, зумовлює підвищення синтезу тканинного інгібітору активації плазміногена (ТІАП-1), що демонструє активацію під впливом ГІ

розладу у системі гомеостазу [22].

Таким чином, значна роль у патогенезі АГ відводиться ІР та порушенням ліпідного обміну. ДЛП супроводжується кількісними та якісними змінами ЛП крові. Резистентність до інсуліну призводить до посилення ліполізу і вивільнення ВЖК в кров, що викликає зниження рівня ХС ЛПВЩ та швидкості розпаду ХС ЛПДНЩ. АГ супроводжується хронічним зменшенням периферичного кровотоку, що може викликати зменшення чутливості тканин до інсуліну.

Тому для проведення аналізу впливу поліморфізму генів на патогенез та клінічні прояви АГ та ІР в якості генів – кандидатів обрано ген *ACE* та ген *PPARG*. Це пов'язано з тим, що ці гени приймають активну участь у регуляції АТ, обміну вуглеводів та ліпідів та є мішенями для антигіпертензивної терапії. Вивчення генетики серцево-судинних захворювань надасть можливість детальніше оцінити проблему АГ, відокремити групи ризику, визначити альтернативні підходи до вчасної профілактики та проведення фармакогенетично детерміноване лікування.

### **Список літератури**

1. Сіренко Ю.М. Динаміка статистико-епідеміологічних показників в реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Ю.М. Сіренко, І.М.Горбань, І.П.Смирнова // Укр. кардіол. журн. – 2006.- № 1.- С.9 -13.
2. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась // Укр. кардіол. журн. – 2007. - №2. – С. 21-25.
3. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних

захворювань у дорослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 216. – С.3.

4. Mansia G The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R // *Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. J. of Hypertension.* – 2007. – Vol.25 – P.1105-1187.

5. Scheen A.J. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice / A.J. Scheen // *Eur. J. Cardiovasc. Risk Prevention and Rehabilitation.* – 2003. – Vol.10 (suppl.1). –S1-S78.

6. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // *Системные гипертензии.*- 2009.- № 1.- С.50 – 53.

7. C.M. Ferrario. The hypertension – lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis / C.M. Ferrario, R.Smith, P. Levy, W. Strawn [et al.] // *Am. J. Med. Sci.*- 2002.- Vol. 323.- № 1.- P. 17-24.

8. Мамедов М.Н. Алгоритм диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях. / Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / под редакцией Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. – М. „Миг „Медицинская книга”, 2007. - с.49 - 56.

9. R. Muniyappa. Cardiovascular actions of insulin / R. Muniyappa, M. Montagnani, K.K. Koh et al. // *Endocr.Rev.* – 2007.- Vol. 27.- № 5.- P. 463-491.

10. Masuo K. Obesity-related hypertension: role of the sympathetic nervous system, insulin, and leptin / K. Masuo // *Current Hypertension Reports.*- 2002. - Vol. 4. - № 2.-P.112–118.

11. Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность:

молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2 : пособие для врачей / Балаболкин М.И., Дедов И.И., Клебанова Е.М. и др. - М.: 2007.- 36 С.

12. Kotronen A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome /A. Kotronen, H. Yki – Jarrinen // *Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol.*- 2008.- Vol. 28.- № 1.- P.27-38.

13. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета / Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / под редакцией Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. – М.: „Миг „Медицинская книга”, 2007.- с.8

14. D.T.Villareal. Effects of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese adults / D.T.Villareal, B.V. Miller, M. Banks [et al.] // *Am.J.Clin.Nutr.* – 2006.- Vol.84.- P.1317-1323.

15. Tentolouris N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome / N.Tentolouris, S. Liatis, T. Katsilambros // *Ann.N.Y. Acad.Sci.*- 2006.- Vol. 1083.- P.129-152.

16. Яфасов К.М. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа: патогенез и лечение/ К.М. Яфасов, Н.В. Дубянская // *Кардиология.*- 2001.- № 9.- С. 74–77.

17. Bhattacharya S. Molecular mechanism of insulin resistance / Bhattacharya S., Dey D., Roy S.S. // *J. Biosci.* - 2007.- Vol. 32.- P.405–413.

18. W.H. Sheu. Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes/ W.H. Sheu, C.Y. Jeng, M.S. Young [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* - 2000. – Vol. 319.- P. 84-88.

19. Peters C. Metabolic syndrome. A literature review / C. Peters. -

2007.- 98 P.

20. Г.Е.Ройтберг. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберга // М54 пресс-информ, 2007. - 224 с.

21. Kapur N.K. High density lipoprotein cholesterol: an evolving target of therapy in the management of cardiovascular disease / Kapur N.K., Ashen D., Blumenthal E. // Vasc. Health Risk Manag.- 2008.- Vol. 4, № 1.- P.39-57.

22. Matura Y. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / Matura Y., Matsumoto K., Ichida T. // Circ.Res. – 2003.- Vol. 92.- P.827 – 839.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів, інсулінорезистентність

## **ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ТА ГЕНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Школьник В.В., Зайцева М.М., Андреева А.О.

Серед чинників ризику, впливаючих на розвиток та прогноз артеріальної гіпертензії виділяють: дисліпідемії, абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози та розвиток інсулінорезистентності. Характер артеріальної гіпертензії зумовлен обособлюючими стилю життя індивідуума, впливом чинників зовнішнього середовища та генетичними змінами. На сьогоднішній день, роль генетичних мутацій не до кінця з'ясована, а результати досліджень суперечливі і мають різні відокремлення в різних популяціях. Тому, актуальним є вивчення впливу на патогенез та клінічні прояви артеріальної гіпертензії та інсулінорезистентності поліморфізму генів ACE та PPAG, які приймають активну участь у

регуляції артеріального тиску, обміну вуглеводів та ліпідів та є мішенями для антигіпертензивної терапії. Що надасть можливість детальніше оцінити проблему артеріальної гіпертензії, відокремити групи ризику, визначити альтернативні підходи до вчасної профілактики та проведення фармакогенетично детерміноване лікування.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, полиморфизм генов, инсулинорезистентность

## **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Школьник В.В., Зайцева М.М., Андреева А.А.

Среди факторов риска, влияющих на развитие и прогноз артериальной гипертензии выделяют: дислипидемии, абдоминальное ожирение, нарушение метаболизма глюкозы и развитие инсулинорезистентности. Характер артериальной гипертензии обусловлен особенностями образа жизни индивидуума, влиянием факторов внешней среды и генетическими изменениями. На сегодняшний день, роль генетических мутаций не до конца выяснена, а результаты исследований противоречивы и имеют различные отделения в разных популяциях. Поэтому, актуальным является изучение влияния на патогенез и клинические проявления артериальной гипертензии и инсулинорезистентности полиморфизма генов ACE и PPAR $\gamma$ , которые принимают активное участие в регуляции артериального давления, обмена углеводов и липидов и являются мишенями для антигипертензивной терапии. Это позволит детально оценить проблему артериальной гипертензии, выделять группы риска, определить альтернативные подходы к своевременной

профилактике и проведению фармакогенетически детерминированного лечения.

**Key words:** arterial hypertension, genes polymorphisms, insulin resistance, blood pressure, abdominal obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus

## **INSULIN RESISTANCE AND GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

Shkolnik V.V., Zaytseva M.M. ,Andreeva A.O.

Among the distinguished risk factors that effect the progression and prediction of hypertension there are dyslipidemia, abdominal obesity, impairment of glucose metabolism and insulin resistance growth. The nature of hypertension is conditioned upon lifestyle habits of the individual, environmental impact and genetic alterations. Nowadays, the role of genetic mutations is not deeply explored, research results are deniable and have determinate separations in different populations. Therefore the assessment of influence of polymorphism of ACE and PPARG genes, which actively participate in the regulation of blood pressure, metabolism of carbohydrates and lipids and are targets of antihypertensive therapy on pathogenesis and clinical manifestations of hypertension and insulin resistance is of urgent matter. This will provide the opportunity to evaluate the problem of hypertension in detail, define risk groups and alternative attitudes for timely prevention and provision of pharmacogenetically determined treatment.