

ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У МУЖЧИН В ОРГАНИЗОВАННОЙ КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ МАШИНОСТРОИТЕЛЬНОГО ЗАВОДА

Киселева А. В.¹, Климушина М. В.¹, Тюпаева С. А.², Елисеева Н. А.¹, Сметнев С. А.¹, Деев А. Д.¹, Бритов А. Н.¹, Мешков А. Н.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Изучение вклада 11 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и производственных факторов в развитие артериальной гипертензии (АГ) у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода.

Материал и методы. В исследование были включены мужчины в возрасте 20-65 лет, имеющие контакт с производственными факторами (ПФ) не менее 50% рабочего времени. Генотипирование 11 ОНП осуществляли методом ПЦР в реальном времени TaqMan. Статистический анализ данных проводили с применением программ Statistica 8.0 и SAS, версия 6.12.

Результаты. В исследование были включены 583 человека, АГ имели 205, у 378 АГ отсутствовала. Группы достоверно различались по возрасту, наличию высшего образования, частоте сочетания двух и более компонентов метаболического синдрома и по выраженности его отдельных компонентов: вес, размер окружности талии, уровень ОХ, ТГ, ЛНП, глюкозы крови. В результате генотипирования было выявлено, что распределение частот генотипов между группами с и без АГ достоверно различается у двух ОНП — rs2932538 ($p=0,0414$) в гене *MOV10* и rs4373814 ($p=0,0344$) в гене *CACNB2*. При объединении информации о нескольких ОНП в шкалу генетического риска (ШГР) было показано, что в группе пациентов без АГ среднее значение суммарного балла ШГР составило $0,0195 \pm 0,113$, а в группе с АГ $0,0382 \pm 0,119$. Различия между группами были достоверными ($p=0,032$). По результатам многофакторного анализа было показано, что независимыми факторами, связанными с наличием у участников АГ, являются возраст (ОШ = $1,057$ ($1,037-1,076$), $p=0,0001$), наличие двух и более компонентов МС (ОШ = $2,519$ ($1,621-3,914$), $p=0,0001$) и суммарный балл ШГР, состоящей из 11 ОНП (ОШ = $1,479$ ($1,02-2,143$), $p=0,04$). ПФ после поправки на возраст не были связаны с наличием АГ.

Заключение. У лиц мужского пола непосредственно контактирующих с ПФ в условиях машиностроительного завода ШГР, состоящая из 11 ОНП была независимым фактором, связанным с наличием у участников АГ. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости использования данных генетического тестирования, совместно с оценкой традиционных факторов риска для повышения точности оценки риска развития АГ и проведения индивидуальной профилактики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, однонуклеотидные полиморфизмы, производственные факторы, шкала генетического риска.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²Медико-санитарная часть № 170, ФМБА, Королев, Московская область, Россия.

Киселева А. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Тюпаева С. А. — зав. терапевтическим отделением, Елисеева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертензии отдела первичной профилактики неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Сметнев С. А. — аспирант лаборатории молекулярной генетики, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Бритов А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии отдела первичной профилактики неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sanyutabe@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ОХ — общий холестерин, ПВЭМ — персональный компьютер, ПФ — производственные факторы, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интимы-медии, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ШГР — шкала генетического риска, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 55–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-55-60>

CONTRIBUTION OF GENETIC MARKERS AND PRODUCTION FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MEN IN AN ORGANIZED WORKERS COHORT OF MACHINE-BUILDING PLANT

Kiseleva A. V.¹, Klimushina M. V.¹, Tyupaeva S. A.², Eliseeva N. A.¹, Smetnev S. A.¹, Deev A. D.¹, Britov A. N.¹, Meshkov A. N.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. The aim of the present study was to evaluate the contribution of 11 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and production factors to the development of arterial hypertension (AH) in men in an organized workers cohort of machine-building plant.

Material and methods. The study included men aged 20-65 years who had contact with production factors (PF) during at least 50% of the working time. Genotyping of 11 SNPs was performed using TaqMan real-time PCR. Data statistical analysis was carried out using Statistica 8.0 and SAS, v. 6.12 software.

Results. 583 men were included in the study, 205 of those had AH, 378 did not. The groups differed significantly in age, presence of higher education, the frequency of combination of two or more components of the metabolic syndrome and the severity of its individual components: weight, waist circumference, level of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, glucose. As a result of genotyping, it was found that the frequency distribution of genotypes between groups with and without AH significantly differed for two SNPs — rs2932538 ($p=0,0414$) in the

MOV10 gene and rs4373814 ($p=0,0344$) in the *CACNB2* gene. Combining information on several SNPs in the genetic risk score (GRS) it was shown that the mean value of the total GRS in the groups with and without AH was $0,0382 \pm 0,119$ and $0,0195 \pm 0,111$, correspondingly. The differences between the groups were significant ($p=0,032$). Based on the results of multivariate analysis, it was shown that the independent factors associated with the presence of AH in participants were age (OR = $1,057$ ($1,037-1,076$), $p=0,0001$), the presence of two or more components of the metabolic syndrome (OR = $2,519$ ($1,621-3,914$), $p=0,0001$) and the total GRS, consisting of 11 SNP (OR = $1,479$ ($1,02-2,143$), $p=0,04$). PF adjusting for the age were not associated with the presence of AH.

Conclusion. In men, who had direct contact with PF at machine-building plant, GRS consisting of 11 SNPs was an independent factor influencing the presence of AH. The results show the necessity of practical usage of genetic tests together with traditional risk factors assessment with the aim for increase of AH risk estimation precision and for carrying out individual prevention.

Key words: arterial hypertension, single nucleotide polymorphisms, production factors, genetic risk score.

Артериальная гипертония (АГ) — это одно из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения большинства стран мира, в том числе и России, где 39% мужчин и 41% женщин старше 18 лет страдают АГ [1]. Показано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь, за счет увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения [2]. АГ — комплексное заболевание, основными факторами риска которого являются: пол, возраст, избыточная масса тела, низкая физическая активность, стресс, повышенный уровень холестерина и отягощенная наследственность [3–5]. Вклад наследственности по данным исследований составляет от 30 до 60% [6, 7]. Генетическая основа АГ включает в себя множество полиморфных локусов. Так, с помощью полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) было выявлено более 100 генов различных сигнальных путей и еще больше однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с повышенным артериальным давлением и гипертонией [8–10]. Однако, несмотря на выявление на сегодняшний день большого количества генов и ОНП, ассоциированных с АГ, каждый в отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие АГ, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность [11]. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких ОНП в единую систему оценки риска, часто называемую как “шкала генетического риска” (ШГР). В настоящее время показана предсказательная ценность ШГР, включающих от 6 до 66 ОНП [8, 9, 12, 13].

Кроме того, реализация генетической предрасположенности к возникновению АГ во многом определяется факторами внешней среды и особую роль среди трудоспособного населения играют производственные факторы (ПФ), которые также могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние здоровья и определять прогноз в отношении заболеваемости АГ [14]. Однако, ранее исследований по изучению совместного вклада наследственности и производственных факторов в развитие АГ не проводилось.

Цель данной работы — изучение вклада 11 однонуклеотидных полиморфизмов и производственных факторов в развитие АГ у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках программы формирования здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) среди контингента, прикрепленного для медицинского обеспечения на период 2012–2016 гг. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России.

В исследование были включены мужчины в возрасте 20–65 лет, работники машиностроительного завода, непосредственно занятые на работах, выполняемых на механическом оборудовании, в условиях производственного шума, общей вибрации, локальной вибрации, работы на высоте, с химическими агентами, а также в условиях электромагнитного поля широкополосного спектра частот от персональных компьютеров. Указанные работы занимали в сумме не менее 50% рабочего времени. Стаж работы на предприятии составлял у обследуемых не менее 5 лет. Критериями исключения из исследования было наличие в анамнезе, в течение предшествующего исследованию года (по данным амбулаторных карт) инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета 2 типа, симптоматической гипертонии. Сведения о наличии тех или иных ПФ и работ представлялись начальниками цехов по официальному запросу МСЧ № 170, на основании “карт аттестации рабочих мест по условиям труда к вредным условиям” цехов, где непосредственно трудились обследуемые лица. Каждый участник прошел скрининг по специально созданному опроснику по темам: семейный анамнез наличия АГ, анкете “HADS” (Госпитальный опросник на выявление тревоги и депрессии). Также проводился врачебный осмотр с измерением роста, массы тела, окружности талии, офисного артериального давления. АД 140/90 мм рт.ст. и выше, а также указание в амбулаторной карте на прием любого антигипертензивного лекарственного препарата считали за АГ. Диагноз метаболического синдрома ставили на основании критериев ВОЗ. Проводился забор венозной крови для генетического и биохимического исследования.

Определение биохимических показателей крови: уровень глюкозы, общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), производилось на автоматическом анализаторе KonelabPrime 60i с ISB.

Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAamp[®] DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия).

Таблица 1

Клиническая характеристика участников

Показатели и ПФ	АГ (-), n=378 (64,8%)	АГ (+), n=205 (35,2%)	p
Возраст (лет)	39,5±0,5	46,0±0,7	0,0001
Высшее образование n (%)	223 (58,7)	62 (30,1)	0,007
Курение	158 (41,6)	98 (47,6)	0,2
Вес (кг)	84,0±0,8	91,7±1,1	0,0001
Окружность талии (см)	88,4±0,6	95,0±0,8	0,0001
ТИМ (мм)	1,3±0,03	1,4±0,05	0,2
Ангиопатия сетчатки (наличие)	1,2±0,02	1,2±0,02	0,9
ОХ (ммоль/л)	5,4±0,06	5,7±0,08	0,006
ЛНП (ммоль/л)	3,5±0,05	3,7±0,07	0,01
ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,02	1,3±0,03	0,7
ТГ (ммоль/л)	1,5±0,08	2,0±0,11	0,0008
Глюкоза (ммоль/л)	5,3±0,05	6,0±0,1	0,0008
МС (3 и более компонентов без АГ)	10 (2,63)	19 (9,22)	0,001
МС (2 и более компонентов без АГ)	52 (13,7)	64 (31,0)	0,001
Шкала HADS — тревога (баллы)	3,6±0,2	3,4±0,2	0,5
Шкала HADS — депрессия (баллы)	3,7±0,2	3,4±0,2	0,7
Работа в шуме	148 (38,9)	81 (39,3)	0,9
Работа с вибрацией	79 (20,8)	46 (22,3)	0,6
Снижение слуха	27 (9,9)	20 (14,0)	0,2
Работа на ПВЭМ	132 (34,8)	63 (30,6)	0,3
Работа на станке	107 (28,3)	68 (33,0)	0,2
Работа на высоте	149 (39,3)	87 (42,2)	0,5
Работа с химическим фактором	114 (30,0)	67 (32,5)	0,5

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МС — метаболический синдром, ОХ — общий холестерин, ПВЭМ — персональный компьютер, ПФ — производственные факторы, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интимы-медии, HADS — Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии.

Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре NanoPhotometer (IMPLEN, Германия). Генотипирование ОНП осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCRSystem (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием методики TaqMan. Для анализа были выбраны 11 ОНП (rs2932538, rs3774372, rs13107325, rs17608766, rs1799945, rs1173771, rs13082711, rs4373814, rs932764, rs805303 и rs11191548) которые, как было показано ранее, влияют на уровень артериального давления и риск развития АГ у лиц европейской популяции [8]. Исследование полиморфизмов rs2932538, rs3774372 и rs13107325 проводили с использованием коммерческих наборов TaqMan (Life Technologies, США) согласно инструкции фирмы производителя. Генотипирование ОНП rs17608766, rs1799945, rs1173771, rs13082711, rs4373814, rs932764, rs805303 и rs11191548 осуществляли с помощью наборов фирмы СИНТОЛ (Россия) в соответствии с протоколом фирмы производителя.

Соответствие частот генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 с помощью программы Rodriguez [15]. Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0 (США) и в системе SAS,

версия 6.12 (США). Данные для количественных признаков представляли в виде средних арифметических (M) \pm стандартное отклонение (SD), для качественных — в виде процентных долей и их стандартных ошибок. Для сравнения количественных признаков использовали однофакторный дисперсионный анализ или непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Сравнение групп с и без АГ по частотам генотипов и аллелей выполняли с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Также была применена модель множественного логистического анализа с поправкой на возраст с целью определения отношения шансов между исследуемыми параметрами и наличием АГ. Многофакторный анализ проводился в два этапа. На первом этапе проводился однофакторный анализ со всеми показателями. На втором этапе признаки, показавшие значимые различия на уровне $p \leq 0,2$, тестировались в многофакторной модели. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 583 человека, АГ имели 205 человек, у 378 человек АГ отсутствовала.

Таблица 2

Частоты исследуемых ОНП в группе лиц с АГ и в группе лиц без АГ

ОНП	Ген	Генотипы	АГ (-) n (%)	АГ (+) n (%)	p ((0+1) vs 2)	p (0 vs (1+2))
rs2932538	<i>MOV10</i>	0 (G/G)	191 (50,5%)	120 (58,5%)	0,0414	0,0643
		1 (G/A)	158 (41,8%)	78 (38,0%)		
		2 (A/A)	29 (7,7%)	7 (3,4%)		
rs3774372	<i>ULK4</i>	0 (T/T)	279 (73,8%)	143 (69,8%)	0,1633	0,2959
		1 (T/C)	86 (22,8%)	59 (28,8%)		
		2 (C/C)	13 (3,4%)	3 (1,5%)		
rs13107325	<i>SLC39A8</i>	0 (C/C)	334 (88,4%)	181 (88,3%)	0,6598	0,9808
		1 (C/T)	43 (11,3%)	23 (11,2%)		
		2 (T/T)	1 (0,3%)	1 (0,5%)		
rs1799945	<i>HFE</i>	0 (C/C)	259 (68,5%)	145 (70,7%)	0,9373	0,5802
		1 (C/G)	100 (26,5%)	50 (24,4%)		
		2 (G/G)	19 (5,0%)	10 (4,9%)		
rs17608766	<i>GOSR2</i>	0 (T/T)	324 (85,7%)	168 (82,0%)	0,2205	0,232
		1 (T/C)	51 (13,5%)	33 (16,1%)		
		2 (C/C)	3 (0,8%)	4 (2,0%)		
rs1173771	<i>NPR3-C5orf23</i>	0 (C/C)	126 (33,3%)	53 (25,9%)	0,8473	0,0616
		1 (C/T)	188 (49,7%)	116 (56,6%)		
		2 (T/T)	64 (16,9%)	36 (17,6%)		
rs4373814	<i>CACNB2(59)</i>	0 (C/C)	76 (20,1%)	57 (27,8%)	0,9065	0,0344
		1 (C/G)	210 (55,6%)	99 (48,3%)		
		2 (G/G)	92 (24,3%)	49 (23,9%)		
rs13082711	<i>SLC4A7</i>	0 (T/T)	241 (63,8%)	124 (60,5%)	0,9689	0,4361
		1 (T/C)	122 (32,3%)	73 (35,6%)		
		2 (C/C)	15 (4,0%)	8 (3,9%)		
rs932764	<i>PLCE1</i>	0 (A/A)	89 (23,6%)	49 (23,9%)	0,4174	0,9228
		1 (A/G)	187 (49,5%)	107 (52,2%)		
		2 (G/G)	102 (27,0%)	49 (23,9%)		
rs805303	<i>BAT2-BAT5</i>	0 (G/G)	162 (42,9%)	94 (45,9%)	0,215	0,4864
		1 (G/A)	168 (44,4%)	92 (44,9%)		
		2 (A/A)	48 (12,7%) ¹	19 (9,3%)		
rs11191548	<i>CYP17A1-NT5C2</i>	0 (T/T)	339 (89,7%)	188 (91,7%)	0,9469	0,4282
		1 (T/C)	37 (9,8%)	16 (7,8%)		
		2 (C/C)	2 (0,5%)	1 (0,5%)		

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Клиническая характеристика участников представлена в таблице 1. Группы достоверно различались по возрасту, наличию высшего образования, частоте сочетания двух и более компонентов метаболического синдрома (не включая компонент АГ) и по выраженности его отдельных компонентов: вес, размер окружности талии, уровень ОХ, ТГ, ЛНП, глюкозы крови. По остальным показателям, в том числе ПФ, достоверных различий между группами с и без АГ найдено не было.

Результаты генотипирования представлены в таблице 2. Для всех анализируемых ОНП наблюдалось соответствие распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Учитывая малое количество гомозигот в ряде ОНП, при анализе ассоциаций гомозиготы объединялись с гетерозиготами.

Было выявлено, что распределение частот генотипов между группами с и без АГ достоверно различается у двух ОНП — rs2932538 ($p = 0,0414$) и rs4373814 ($p = 0,0344$). Для ОНП rs1173771 гена *NPR3-C5orf23* наблюдалась тенденция к достоверности ($p = 0,0616$). Ассоциации других ОНП с развитием АГ в нашем исследовании не подтвердились.

Таким образом, результаты нашего исследования показали наличие взаимосвязи генетических полиморфизмов с повышенным риском гипертензии для двух ОНП: rs2932538 в гене *MOV10* и rs4373814 в гене *CACNB2*, что подтверждает ранее полученные результаты с данными ОНП у лиц европейской и азиатской популяции [8, 16]. *MOV10* представляет собой РНК-геликазу, ингибирующую экспрессию опухолевого супрессора *INK4a* [17], ранее сообщалось, что путь

Таблица 3

Параметры, связанные с наличием АГ по данным многофакторного анализа

Исследуемый параметр	ОШ (95% доверительный интервал)	p
Возраст	1,057 (1,037-1,076)	0,0001
Суммарный балл ШГР (11 ОНП)	1,479 (1,02-2,143)	0,04
Наличие МС (более 2х компонентов)	2,519 (1,621-3,914)	0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска.

INK4α (p16) ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [18]. Поэтому *MOV10* может играть ключевую роль в регуляции гладких мышц сосудов, влияя на величину общего периферического сопротивления — важнейшего компонента артериального давления. Ген *CACNB2* является членом семейства генов, кодирующих белки потенциал-зависимых кальциевых каналов, и может модулировать активность кальциевых каналов; что, возможно, является причиной того, что вариабельность гена *CACNB2* также может влиять на уровень артериального давления [12].

Для повышения предсказательной ценности генетического тестирования перспективным является объединение информации о нескольких ОНП в ШГР. Ранее было показано, что суммарная оценка риска с помощью ШГР позволяет учитывать различный вклад каждого ОНП в развитие АГ и точнее прогнозировать риск ее развития [12]. Поэтому для каждого пациента проводилось вычисление суммарного балла ШГР, состоящей из всех 11 ОНП, с использованием Beta-коэффициентов из ШГР, разработанной Ehret с соавторами [8] с модификацией (учет направленности эффекта минорных аллелей ОНП rs2932538 и rs4373814, полученных в нашем исследовании) по следующей формуле:

Суммарный балл ШГР = rs2932538 *0,049 + rs3774372*(-0,017) + rs13107325*(-0,105) + rs17608766*0,025 + rs1799945*0,095 + rs1173771*0,062 + rs13082711*(-0,035) + rs4373814*(-0,046) + rs932764*(0,055) + rs805303*(-0,054) + rs11191548*0,097.

В группе пациентов без АГ среднее значение суммарного балла ШГР составило 0,0195±0,113, а в группе с АГ 0,0382±0,119. Различия между группами были достоверными (p=0,032).

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3. Было показано, что независимыми факторами, связанными с наличием у участников АГ, являются возраст, наличие двух и более компонентов

МС и суммарный балл ШГР, состоящей из 11 ОНП, отношение шансов (ОШ) для которых составило 1,057 (1,037-1,076) (p=0,0001), 2,519 (1,621-3,914) (p=0,0001), 1,479 (1,02-2,143) (p=0,04), соответственно. ПФ не были связаны с наличием АГ.

Схожие данные были получены в нескольких работах [19, 20]. В работе Fava с соавторами, включавшей генотипирование 17190 человек, была выявлена связь ШГР с АГ в многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, частоту сердечных сокращений, показатели липидного профиля и глюкозы, скорость клубочковой фильтрации (ОШ 1,154 (1,120-1,190) (p<0,0001)) [19]. В другом исследовании, включавшем 8556 человек, была показана значимая связь ШГР с АГ в многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол и другие факторы сердечно-сосудистого риска (ОШ 1,12 (1,08-1,16) (p<0,0001)) [20]. Применение ШГР позволило достоверно улучшить прогнозирование риска развития АГ.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании у лиц мужского пола, непосредственно контактирующих с ПФ в условиях машиностроительного завода, состоящая из 11 ОНП ШГР была независимым фактором наличия у участников АГ. Возраст и определение двух и более компонентов МС также были независимыми факторами наличия АГ. ПФ не были связаны с АГ. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости использования данных генетического тестирования совместно с оценкой традиционных факторов для повышения точности оценки риска развития АГ и проведения индивидуальной профилактики.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность Жанину Илье Владимировичу и Галимову Евгению Рафаэловичу за помощь в проведении генотипирования.

Литература

1. Kontcevaia AV, Shalnova SA, Balanova JuV, et al. The quality of life of Russian population as data of ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (5): 84-90. (In Russ.) Концевая АВ, Шальнова СА, Баланова ЮА, и др. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (5): 84-90. DOI:10.15829/1728-8800-2016-5-84-90
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George Ju, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet* 2014; 383 (9932): 1899-911.
3. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2011; 58 (5): 950-8.
4. Briassoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (11): 792-8.
5. Hay M. Sex, the brain and hypertension: brain oestrogen receptors and high blood pressure risk factors. *Clinical Science* 2015; 130 (1): 9-18.
6. Ehret GB. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2010; 12 (1): 17-25.
7. Shih PB, O'Connor DT. Hereditary Determinants of Human Hypertension. *Strategies in the Setting of Genetic Complexity. Hypertension* 2008; 51 (6): 1456-64.
8. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
9. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nature Genetics* 2016; 48 (10): 1171-84.
10. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017; 49 (3): 403-15.
11. Zhang K, Weder AB, Eskin E, et al. Genome-wide case/control studies in hypertension: only the "tip of the iceberg". *J Hypertens* 2010; 28 (6): 1115-23.
12. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics* 2009; 41: 677-87.
13. Yamada Y, Sakuma J, Takeuchi I, et al. Identification of polymorphisms in 12q24.1, ACAD10, and BRAP as novel genetic determinants of blood pressure in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget* 2017; 8 (26): 43068-79.
14. Rehkopf DH, Modrek S, Cantley LF, et al. Social, psychological, and physical aspects of the work environment could contribute to hypertension prevalence. *Health Aff* 2017; 36 (2): 258-65.
15. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol* 2009; 169 (4): 505-14.
16. Hong GL, Chen XZ, Liu Y, et al. Genetic variations in MOV10 and CACNB2 are associated with hypertension in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2013; 12 (4): 6220-7.
17. El Messaoudi-Aubert S, Nicholls J, Maertens GN, et al. Role for the MOV10 RNA helicase in polycomb-mediated repression of the INK4a tumor suppressor. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17: 862-8.
18. Gizard F, Nomiya T, Zhao Y, et al. The PPARalpha/p16INK4a pathway inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by repressing cell cycle-dependent telomerase activation. *Circ Res* 2008; 103: 1155-63.
19. Fava C, Sjögren M, Montagnana M, et al. Prediction of Blood Pressure Changes Over Time and Incidence of Hypertension by a Genetic Risk Score in Swedes. *Hypertension* 2013; 61: 319-26.
20. Lim N-K, Lee J-Y, Lee J-Y, et al. The Role of Genetic Risk Score in Predicting the Risk of Hypertension in the Korean population: Korean Genome and Epidemiology Study. *PLoS One* 2015; 10(6): e0131603.