

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Чернявина А. И., Суровцева М. В.

Цель. Изучить клинико-генетические характеристики пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия артериальной гипертонии (АГ) и выраженности истинной артериальной жесткости.

Материалы и методы. В исследование было включено 330 пациентов трудоспособного возраста с множественными факторами сердечно-сосудистого риска на одном из предприятий г. Перми. Среднее количество факторов риска $5,25 \pm 1,04$. Средний возраст составил $46,67 \pm 8,46$ лет. Среди обследованных 205 (62,12%) мужчин и 125 (37,88%) женщин. У 177 (53,6) больных была зарегистрирована АГ 1-3 степени. Всем пациентам проводилась оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs4253778; объемная сфигмоплетизмография с оценкой индекса CAVI1. В первой части исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Во второй части — по уровню индекса CAVI1 на три подгруппы: 1-я подгруппа — пациенты без поражения артерий и индексом CAVI1 < 8, 2-я подгруппа — пациенты с пограничным поражением артерий и индексом CAVI1 8-8,9; 3-я подгруппа — пациенты с выраженным поражением артерий и индексом CAVI1 > 9.

Результаты. Среди пациентов с пограничным поражением артерий как при наличии АГ, так и без нее, наиболее значимыми являются генотипы C/T и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, а также генотипы G/C полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. При этом у пациентов с уровнем CAVI1 > 9 также вне зависимости от наличия АГ значимыми были генотипы C/T и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы C/T и T/T полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы A/G и G/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*, а также генотип G/C и C/C полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. Наличие АГ без поражения органов-мишеней ассоциируется с наличием генотипа C/T полиморфизма гена *GNB3*, генотипа T/T полиморфизма гена *MTHFR*, а также генотипы G/C и C/C полиморфизма гена *PPARα*. Корреляционный анализ выявил средней степени зависимости прямую взаимосвязь между индексом CAVI1 и наличием полиморфизма генов *AGT* ($r=0,35$; $p=0,022$), *GNB3* ($r=0,43$; $p=0,029$), *MTHFR* ($r=0,42$; $p=0,002$), *MTRR* ($r=0,43$; $p=0,025$), *PPARα* ($r=0,39$; $p=0,036$). Связь с индексом CAVI1 и полиморфизмом гена *ApoE* не была достоверной.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о том, что формирование сердечно-сосудистого риска и развитие артериальной жесткости зависит не только от уровня АД, но и от особенностей генотипа пациента. Представленные данные показали, что определенные генотипы могут рассматриваться как ранние маркеры сердечно-сосудистого риска и поражения артерий как у пациентов с АГ, так и без нее.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 43–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

Ключевые слова: полиморфизмы генов, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, индекс CAVI1.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Чернявина А. И.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 anna_chernyavina@list.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, CAVI1 — сердечно-сосудистый индекс, AGT — ангиотензиноген (angiotensinogen), GNB3 — β3 субъединица гуанин нуклеотид-связывающего белка (Guanine Nucleotide-Binding protein subunit β3), MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase), MTRR — метионин-синтаза-редуктаза (methionine synthase reductase), ApoE — аполипопротеин E (apolipoprotein E), PPARα — α-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor α).

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

IMPACT OF POLYMORPHISM OF CARDIOVASCULAR RISK GENES ON ARTERIAL REMODELLING DEVELOPMENT DEPENDING ON PRESENCE OF SYSTEMIC HYPERTENSION

Chernyavina A. I., Surovtseva M. V.

Aim. To investigate on clinical and genetic characteristics of patients with multiple cardiovascular risk factors depending on the presence or absence of arterial hypertension (AH) and severity of pure arterial stiffness.

Material and methods. To the study, 330 patients of economically active age were included, with multiple cardiovascular risk factors at one of Perm city factories. Mean number of the risk factors $5,25 \pm 1,04$. Mean age $46,67 \pm 8,46$ y.o. Among the participants 205 (62,12%) males and 125 (37,88%) females. In 177 (53,6) there was AH of grade 1-3 diagnosed. All participants underwent genotype assessment by the markers *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs4253778; volume sphygmoplethysmography with the CAVI1 measurement. In the first part of the study, patients were selected to 2 groups according to AH presence. In the second part — by CAVI1 level, selected to 3 subgroups: 1st subgroup — no lesion of arteries and CAVI1 < 8, 2nd subgroup — borderline arteries lesion and CAVI1 8-8,9; 3rd subgroup — serious arteries lesion and CAVI1 > 9.

Results. Among the patients with borderline arteries lesion with AH or with none, the most significant are genotypes C/T and TT of polymorphism Thr174Met rs4762

gene *AGT*, genotypes C/T and T/T of polymorphism C825T rs5443 gene *GNB3*, genotypes C/T and T/T of polymorphism C677T rs1801133 gene *MTHFR*, and genotypes C/C of polymorphism G/C rs4253778 gene *PPARα*. In patients with the CAVI1 > 9 also, regardless of AH presence, were significant the C/T and TT polymorphism Thr174Met rs4762 of gene *AGT*, genotypes C/T and T/T polymorphism C677T rs1801133 gene *MTHFR*, genotypes A/G and G/G of polymorphism Ile22Met rs1801394 gene *MTRR*, and genotype G/C and C/C polymorphism G/C rs4253778 gene *PPARα*. Presence of AH with no target organ lesion is associated with C/T polymorphism of the gene *GNB3*, genotype T/T polymorphism of gene *MTHFR*, and genotypes G/C and C/C of gene polymorphism *PPARα*. Correlational analysis showed moderate direct correlation of CAVI1 and polymorphism of the genes *AGT* ($r=0,35$; $p=0,022$), *GNB3* ($r=0,43$; $p=0,029$), *MTHFR* ($r=0,42$; $p=0,002$), *MTRR* ($r=0,43$; $p=0,025$), *PPARα* ($r=0,39$; $p=0,036$). Relation with CAVI1 and gene polymorphism *ApoE* was not significant.

Conclusion. The study witness on the fact that cardiovascular risk shaping and the development of arterial stiffness depend not only on blood pressure level, but patient's genotype. The data showed that some definite genotypes can be regarded

as early markers of cardiovascular risk and arteries lesion in AH patients, and in no AH as well.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 43–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-43-50>

Всемирная организация здравоохранения обозначила одну из главных проблем современности — высокий риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Одним из главных направлений решения этой проблемы является первичная профилактика, направленная на раннее выявление и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [2].

Важность генетической детерминации подтверждена при артериальной гипертонии (АГ) и не вызывает сомнений. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития АГ примерно в 4 раза [3]. Однако вклад полиморфизма генов в формирование и прогрессирование других факторов ССР, таких как ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и других, носит дискуссионный характер. Эти маркеры не включены ни в одну шкалу оценки ССР. Нет данных о том, насколько возрастает или меняется ССР у обследуемых при наличии определенных полиморфизмов ряда генов [4].

Артериальная жесткость как критерий поражения артерий при АГ регламентирован во всех рекомендательных документах на основании больших рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Интерпретация данных об артериальной жесткости у больных без повышения давления при наличии других факторов ССР требует учета клинических характеристик пациентов, которые включают не только возраст, распространенность сопутствующих заболеваний, использование лекарств, образ жизни, но и генетические факторы [5, 6]. Кроме того, артериальная жесткость является и доказанным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ. Один из обсуждаемых вопросов в этом аспекте касается выбора приоритета первичности: генетическая детерминированность артериальной жесткости или ее развитие следует рассматривать как следствие воздействия ряда эндо- и экзогенных факторов [7]. Хотя многие исследования показали, что артериальная жесткость умеренно наследуется, генетические факторы, способствующие артериальной жесткости, в основном до конца неизвестны. Кроме того, исследования в популяциях пациентов с АГ или атеросклерозом могут переоценить влияние генетических вариантов на артериальную жесткость [8].

Для максимальной валидности полученных данных об истинной артериальной жесткости рекомендован в качестве критерия сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), который не зависит

Key words: genes polymorphism, arterial hypertension, arterial stiffness, index CAVI.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

от АД во время измерений и отражает жесткость артериального русла от аорты до лодыжки [9, 10]. Кроме того, имеются данные об индексе CAVI, как о предикторе сердечно-сосудистых событий [11].

Таким образом, определение вклада полиморфизма генов в формирование ССР и их роль в развитие неблагоприятной перестройки артерий у больных с АГ и без повышения АД является актуальной задачей первичной профилактики ССЗ, решение которой может предложить для клинической практики особые алгоритмы контроля факторов ССР на фоне определенной генетической детерминированности. Целью исследования явилось изучение клинко-генетических характеристик пациентов с множественными факторами ССР в зависимости от наличия АГ и выраженности истинной артериальной жесткости.

Материал и методы

В исследование было включено 330 пациентов трудоспособного возраста с множественными факторами ССР на одном из предприятий г. Перми. Среднее количество факторов риска $5,25 \pm 1,04$. Средний возраст составил $46,67 \pm 8,46$ лет. Среди обследованных 205 (62,12%) мужчин и 125 (37,88%) женщин. У 177 (53,6) больных была зарегистрирована АГ 1-3 степени.

Диагноз гипертонической болезни был верифицирован в соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями (2013).

В исследование не включались пациенты со вторичной АГ, поражением органов-мишеней, за исключением поражения артерий, ассоциированных с клиническими состояниями, онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Всем обследованным проводилась антропометрия с измерением роста, веса, окружности талии (ОТ), производился расчет индекса массы тела (ИМТ). При опросе фиксировались данные об образе жизни, характере питания, уровне физической нагрузки, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии АГ и дислипидемии. Всем пациентам определялись показатели липидного спектра.

Также проводилась оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394,

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия АГ (n=330)

Показатель	Пациенты с АГ (n=177)	Пациенты без АГ (n=153)	p
Пол, абс. м/ж	119/58	87/66	0,397
Возраст, лет	50,57±5,94	49,76±7,36	0,270
Курение, абс./%	17/9,60%	27/17,65%	0,087
ИМТ, кг/м ²	29,67±8,34	30,76±4,17	0,144
ОТ, см	86,54±15,91	88,56±14,65	0,234
Избыточное употребление соли	78/44,07%	82/53,59%	0,358
Низкая физическая активность	134/75,71%	127/83,01%	0,637
СД, абс./%	22/12,43%	9/5,88%	0,096
ХОБЛ, абс./%	2/1,13%	0/0%	0,549

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ApoE Cys130Arg rs 429358, *PPARα* G/C rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена *AGT* — C/C, C/T, T/T; для гена *GNB3* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTHFR* — C/C, C/T, T/T; для гена *MTRR* — A/A, A/G, G/G; для гена *ApoE* — T/T, T/C, C/C; для гена *PPARα* — G/G, G/C, C/C. Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени на системе “CFX 96 TOUCH” производства “Bio-Rad Laboratories”, США.

С целью оценки структуры и функции сосудистой стенки всем пациентам была проведена объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; снимали плетизмограммы на 4 конечностях (с помощью манжет); проводили электрокардиографию и фонокардиографию. Определялся сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ;UQ]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. При многогрупповом сравнении количе-

ственных показателей при ненормальном распределении — использовался критерий Крускаллы-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята $p < 0,017$.

Результаты

С целью оценки вклада полиморфизма генов в формирование ССР все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ. 1-ю группу составили 177 (53,6%) пациентов с АГ, 2-ю группу — 153 (46,4%) пациента без АГ. Пациенты в группах достоверно не отличались по возрасту, полу, количеству курильщиков, сопутствующей патологии, ИМТ, ОТ и другим факторам риска (табл. 1).

Также пациенты достоверно не отличались в группах по уровню систолического и диастолического АД. Это связано с тем, что в 1-й группе пациенты получали антигипертензивную терапию, а пациенты 2-й группы изначально не имели повышения АД.

При оценке показателей липидного спектра также не выявлено достоверных различий между группами, 36,6% больных с дислипидемией принимали статины.

При оценке генотипов было найдено, что группы достоверно отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена *GNB3* по генотипу C/T и гена *PPARα* по генотипу C/C, а также гена *MTHFR* по генотипам C/T и T/T (табл. 2).

Для оценки роли полиморфизма генов в формировании ССР у больных с артериальной жесткостью независимо от уровня АД пациенты в каждой группе были разделены на 3 подгруппы по уровню индекса CAVI1. 1-ю подгруппу составляли пациенты без поражения артерий и индексом CAVI1 < 8, 2-ю подгруппу — пациенты с пограничным поражением артерий и индексом CAVI1 8–8,9; 3-ю группу — пациенты с выраженным поражением артерий и индексом CAVI1 > 9. Распределение пациентов в группе с АГ

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от наличия АГ (n=330)

Полиморфизм гена	Генотип	Пациенты с АГ (n=177)	Пациенты без АГ (n=153)	p	p _{mg}
AGT, абс./%	C/C	128/72,31%	111/72,55%	0,947	0,663
	C/T	48/27,12%	38/24,84%	0,811	
	T/T	1/0,57%	4/2,61%	0,103	
GNB3, абс./%	C/C	47/26,56%	83/54,25%	0,001	0,002
	C/T	105/59,32%	54/35,29%	0,012	
	T/T	25/14,12%	16/10,46%	0,469	
MTHFR, абс./%	C/C	83/46,89%	92/60,13%	0,217	<0,001
	C/T	13/7,35%	50/32,68%	<0,001	
	T/T	81/45,76%	11/7,19%	<0,001	
MTRR, абс./%	A/A	51/28,81%	46/30,07%	0,946	0,464
	A/G	51/28,81%	56/36,60%	0,335	
	G/G	75/42,37%	51/33,33%	0,305	
ApoE, абс./%	T/T	139/78,53%	111/72,55%	0,699	0,883
	T/C	35/19,77%	38/24,84%	0,452	
	C/C	3/1,69%	4/2,61%	0,855	
PPARα, абс./%	G/G	136/76,84%	140/91,50%	0,323	0,003
	G/C	29/16,38%	12/7,84%	0,056	
	C/C	12/6,78%	1/0,65%	0,014	

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизма гена GNB3 (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p _{mg}
C/C	33/25,19%	77/57,46%	<0,001	<0,001
C/T	89/67,94%	47/35,08%	0,003	
T/T	9/6,87%	10/7,46%	0,949	
CAVI18-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p _{mg}
C/C	25/96,15%	6/60,00%	0,604	0,046
C/T	1/3,85%	2/20,00%	0,453	
T/T	0/0%	2/20,00%	0,175	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p _{mg}
C/C	5/25,00%	0/0%	0,366	0,012
C/T	15/75,00%	5/55,56%	0,890	
T/T	0/0%	4/44,44%	0,036	

представлено следующим образом: 1-я подгруппа — 131 пациент (74,01%), 2-я подгруппа — 26 пациентов (14,69%), 3-я подгруппа — 20 пациентов (11,30%). Пациенты без наличия АГ в зависимости от степени поражения артерий были распределены таким образом: 1-я подгруппа — 134 пациента (87,58%), 2-я подгруппа — 10 пациентов (6,54%), 3-я подгруппа — 9 пациентов (5,88%).

При сравнении выделенных по CAVI1 подгрупп, между группами с АГ и без нее пациенты достоверно не различались по возрасту, полу, количеству курильщиков, сопутствующей патологии, ИМТ, ОТ, показателям липидного спектра.

При оценке генотипов были выявлены следующие данные. Пациенты во всех трех подгруппах достоверно не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена AGT. Частота встречаемости полиморфизма в гетеро- и гомозиготной формах была сопоставима в подгруппах с пограничным и выраженным поражением артерий вне зависимости от наличия АГ.

При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена GNB3 оказалось, что пациенты отличались в подгруппе без поражения артерий с достоверно большей частотой встречаемости генотипа C/T у пациентов с АГ (табл. 3). В подгруппе с индексом CAVI1>9 частота встречаемости генотипа

Таблица 4

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTHFR* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p _{mg}
C/C	47/35,88%	78/58,21%	0,037	<0,001
C/T	3/2,29%	50/37,31%	<0,001	
T/T	81/61,83%	6/4,48%	<0,001	
CAVI18-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p _{mg}
C/C	22/84,62%	7/70,00%	0,962	0,030
C/T	4/15,38%	0/0%	0,543	
T/T	0/0%	3/30,00%	0,056	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p _{mg}
C/C	14/70,00%	7/77,78%	0,893	0,086
C/T	6/30,00%	0/0%	0,285	
T/T	0/0%	2/22,22%	0,227	

Таблица 5

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTRR* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p _{mg}
A/A	30/22,90%	43/32,09%	0,258	0,060
A/G	40/30,53%	51/38,06%	0,435	
G/G	61/46,57%	40/29,85%	0,078	
CAVI1 8-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p _{mg}
A/A	21/80,77%	3/70,00%	0,277	<0,001
A/G	5/19,23%	0/0%	0,424	
G/G	0/0%	7/30,00%	0,002	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p _{mg}
A/A	0/0%	0/0%	1,000	0,423
A/G	6/30,00%	5/55,56%	0,629	
G/G	14/70,00%	4/44,44%	0,748	

T/T была достоверно выше у пациентов без АГ. В подгруппе с пограничным поражением артерий частота встречаемости достоверно не отличалась по всем генотипам.

Частота встречаемости полиморфизма гена *MTHFR* была сопоставима в подгруппах с пограничным и выраженным поражением артерий как у пациентов с АГ, так и без нее (табл. 4). При этом, среди пациентов без АГ в подгруппе без поражения артерий была достоверно выше частота встречаемости генотипа C/T, тогда как генотип T/T достоверно чаще встречался у пациентов с АГ.

При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена *MTRR* было выявлено, что пациенты в подгруппе с поражением артерий вне зависимости от наличия АГ имели одинаковую частоту встречаемости полиморфизма в гетеро-

и гомозиготной формах (табл. 5). В подгруппе с пограничным поражением артерий частота встречаемости генотипа G/G была достоверно выше у пациентов без АГ.

Частота встречаемости полиморфизма гена *ApoE* как у пациентов с АГ, так и без нее была сопоставима в подгруппах с пограничным поражением артерий и без него (табл. 6). При этом, среди пациентов без АГ в подгруппе с выраженным поражением артерий была достоверно выше частота встречаемости генотипа C/C.

Пациенты в подгруппах с поражением артерий достоверно не отличались по частоте встречаемости генотипов полиморфизма гена *PPARα* (табл. 7). Частота встречаемости полиморфизма в гетеро- и гомозиготной формах была достоверно выше у пациентов с АГ в подгруппе без поражения артерий.

Таблица 6

Частота встречаемости полиморфизма гена *ApoE* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	P _{mg} 0,502
T/T	100/76,34%	106/79,10%	0,921	
T/C	28/21,37%	28/20,90%	0,944	
C/C	3/2,29%	0/0%	0,246	
CAVI1 8-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	P _{mg} 0,244
T/T	5/19,23%	5/50,00%	0,345	
T/C	15/57,69%	5/50,00%	0,928	
C/C	6/23,08%	0/0%	0,336	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	P _{mg} <0,001
T/T	18/90,00%	0/0%	0,025	
T/C	2/10,00%	5/55,56%	0,125	
C/C	0/0%	4/44,44%	0,036	

Таблица 7

Частота встречаемости полиморфизма гена *PPARα* (абс./%) у пациентов в зависимости от уровня CAVI1 (n=330)

CAVI1<8				
Генотип	Пациенты с АГ (n=131)	Пациенты без АГ (n=134)	p	p _{mg}
G/G	100/76,34%	127/94,78%	0,271	<0,001
G/C	23/17,56%	7/5,22%	0,008	
C/C	8/6,10%	0/0%	0,014	
CAVI1 8-8,9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=26)	Пациенты без АГ (n=10)	p	p _{mg}
G/G	18/69,24%	10/100,00%	0,683	0,358
G/C	4/15,38%	0/0%	0,543	
C/C	4/15,38%	0/0%	0,543	
CAVI1>9				
Генотип	Пациенты с АГ (n=20)	Пациенты без АГ (n=9)	p	p _{mg}
G/G	18/90,00%	4/44,44%	0,472	0,031
G/C	2/10,00%	5/55,56%	0,125	
C/C	0/0%	0/0%	1,000	

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между индексом CAVI1 и наличием полиморфизма генов *AGT* ($r=0,35$; $p=0,022$), *GNB3* ($r=0,43$; $p=0,029$), *MTHFR* ($r=0,42$; $p=0,002$), *MTRR* ($r=0,43$; $p=0,025$), *PPARα* ($r=0,39$; $p=0,036$). Связь с индексом CAVI1 и полиморфизмом гена *ApoE* не была достоверной.

Обсуждение

Одним из наиболее часто встречающихся и клинически значимых неблагоприятных вариантов гена *AGT* в европеоидных популяциях является полиморфизм Thr174Met (rs4762). Он существенно повышает уровень *AGT* и расценивается как фактор риска развития АГ [12]. Однако опубликованный в последние годы мета-анализ не показал достовер-

ной связи между полиморфизмом T174M гена *AGT* и развитием АГ в азиатских или европейских популяциях [13]. Аналогичные данные были получены и в нашем исследовании. Также известно, что повышенный уровень экспрессии гена *AGT* и связанное с ним увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к сосудистому ремоделированию и, соответственно, к повышению артериальной жесткости [5]. Вопрос о связи артериальной жесткости и полиморфизма *AGT* остается малоизученным. Наше исследование показало, что частота встречаемости полиморфизма гена *AGT* одинакова у пациентов с поражением артерий вне зависимости от наличия АГ. Таким образом, полиморфизм Thr174Met гена *AGT* может рассматриваться как маркер раннего сосудистого ремоделирования.

Одним из значимых факторов риска развития АГ и поражения органов-мишеней в литературе также описан полиморфизм *GNB3* C825T rs5443 [14]. Наши данные совпадают с литературными, т.к. частота встречаемости генотипа С/Т была выше у всех пациентов с АГ, а также у больных АГ без поражения артерий. Пациенты же с пограничным поражением артерий вне зависимости от наличия АГ достоверно не отличались по частоте встречаемости генотипов. А в подгруппе с выраженным поражением артерий оказалась выше частота встречаемости генотипа Т/Т. Полученные данные совпадают с некоторыми исследованиями, поскольку данный полиморфизм описан в качестве фактора риска развития ишемической болезни сердца [14] и, соответственно, может приводить к поражению артерий через другие механизмы, не связанные с повышением АД.

В нашем исследовании также изучались полиморфизмы генов фолатного цикла: С677Т гена *MTHFR* rs1801133 и М22Мет rs1801394. Многие исследования показали, что данные полиморфизмы (в большей степени *MTHFR*) влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гомоцистеинемии и, как следствие, повышению сердечно-сосудистого риска. Высокий уровень гомоцистеина в крови в несколько раз увеличивает риск развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также АГ [15]. В исследовании пациенты с АГ имели достоверно чаще генотип Т/Т гена *MTHFR*, при этом генотип С/Т чаще встречался у пациентов без АГ. Сходная ситуация была получена и в подгруппе без поражения артерий по гену *MTHFR*. Пациенты в группах с поражением артерий вне зависимости от АГ достоверно не отличались по генотипам генов *MTHFR* и *MTRR*, а в группе с пограничным поражением артерий была выявлена большая частота генотипа Т/Т гена *MTRR*. Это объясняется тем, что данные полиморфизмы запускают механизмы, которые приводят не только к повышению АД, но и другим ССЗ, еще не наступившим в обследованной популяции. Поэтому они также могут рассматриваться как гены-кандидаты раннего сосудистого ремоделирования.

Дислипидемия и атеросклероз играют ведущую роль в развитии ССЗ. Многие исследования показали, что развитие атеросклероза связано с увеличением уровней триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Важную роль в метаболизме липидов играет аполипопротеин Е (АпоЕ). Тем не менее, связь между полиморфизмом гена *ApoE* и уровнями триглицеридов остается спорной [16]. В связи с тем, что полиморфизм гена *ApoE* может быть связан с дислипидемией и атеросклерозом, имеет смысл предположить возможное его влияние и на изменения сосудов. В нашем исследовании пациенты в зависимости от наличия АГ в группах по генотипу гена *ApoE* достоверно не отличались. Также не выявлено достоверных различий

по частоте встречаемости генотипов в группах без поражения артерий и с пограничным поражением артерий в зависимости от наличия АГ. При этом, в подгруппе с выраженным поражением артерий достоверно чаще встречался генотип С/С. Данный ген мог бы рассматриваться как маркер поражения артерий, но связь с жесткостью артерий и *ApoE* не была достоверной и требует дальнейшего изучения.

Еще одним геном, который играет важную роль в метаболизме липидов, является *PPARα*. Имеются данные, что его полиморфизм G/C rs4253778 ассоциирован с дислипидемией, и соответственно, может влиять на изменения сосудов [17]. По результатам нашего исследования пациенты с АГ достоверно чаще имели генотип С/С, причем как среди общего количества пациентов, так и в подгруппе без поражения артерий. А вот среди больных с наличием поражения артерий пациенты по генотипам гена *PPARα* достоверно не отличались. И данный полиморфизм также может стать кандидатом в ранние маркеры сосудистого ремоделирования, определяя при этом метаболический путь изменения артерий через развитие дислипидемии.

Заключение

Представленные в работе результаты свидетельствуют о том, что формирование сердечно-сосудистого риска и развитие артериальной жесткости зависит не только от уровня АД, но и от особенностей генотипа пациента. Среди пациентов с пограничным поражением артерий и индексом CAVI1 от 8 до 9 как при наличии АГ, так и без нее, наиболее значимыми являются генотипы С/Т и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C825T rs5443 гена *GNB3*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, а также генотипы С/С полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. При этом, у пациентов с выраженным поражением артерий и уровнем CAVI1 >9 также вне зависимости от наличия АГ значимыми были генотипы С/Т и ТТ полиморфизма Thr174Met rs4762 гена *AGT*, генотипы С/Т и Т/Т полиморфизма C677T rs1801133 гена *MTHFR*, генотипы А/Г и Г/Г полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*, а также генотип G/C и С/С полиморфизма G/C rs4253778 гена *PPARα*. Наличие АГ без поражения органов-мишеней ассоциируется с наличием генотипа С/Т полиморфизма гена *GNB3*, генотипа Т/Т полиморфизма гена *MTHFR*, а также генотипов G/C и С/С полиморфизма гена *PPARα*. Требуется дальнейшего изучения вклад генотипа С/Т полиморфизма гена *MTHFR* в формирование сердечно-сосудистого риска, обнаруженный у обследуемых без АГ и поражения органов-мишеней. Следовательно, данные генотипы могут рассматриваться в качестве ранних маркеров сердечно-сосудистого риска и поражения артерий как у пациентов с АГ, так и без нее.

Литература

1. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013_2_eng.pdf?ua=1
2. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13 (4): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Micheu MM, Scarlatescu AI, Tautu OF, et al. Molecular markers in arterial hypertension. J Hypertens Res. 2016; 2 (2): 52-60.
4. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. Nature Genetics. 2017 October; 49 (10): 1-13. DOI: 10.1038/ng.3768.
5. Mikael LR, Gomes de Paiva AM, Gomes MM. Vascular Aging and Arterial Stiffness. Arq Bras Cardiol. 2017 Sep; 109 (3): 253-8. DOI: 10.5935/abc.20170091.
6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015; 241 (2): 507-32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
7. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. Eur Heart J. 2014; 35 (23): 1515-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu163.
8. Jeongok G, Logan B, Engler HK. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. Journal of Cardiovascular Translational Research February 2015; 8 (1): 23-43. DOI: 10.1007/s12265-014-9597-x.c
9. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2015; 66 (3): 698-722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
10. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality - The Hoorn Study. J Am Coll Cardiol 2014. 12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
11. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. J Atheroscler Thromb. 2016; 23 (2): 155-68. DOI: 10.5551/jat.32797.
12. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. Cardiovasc Med J. 2015 Dec 29; 9: 118-26. DOI: 10.2174/1874192401509010118.
13. Xiaoyang L, Zhiyi Y, Daqing P, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis Genetics and Molecular Biology. 2014; 37 (2): 473-79.
14. Semplicini A, Grandi T, Sandona C, et al. G-Protein b3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015; 22 (3): 225-32. DOI: 10.1007/s40292-015-0093-4.
15. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. Nutrients 2015 Aug; 7 (8): 6670-87. DOI: 10.3390/nu7085303.
16. Wu S, Hsu LA, Teng MS, et al. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. Lipids Health Dis. 2016; 15: 94. DOI: 10.1186/s12944-016-0262-z.
17. Gu SJ, Guo ZR, Zhou ZY, et al. PPAR α and PPAR γ polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Chinese Han population. Lipids Health Dis. 2014 Jan 26; 13: 23. DOI: 10.1186/1476-511X-13-23.