

Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории

Т.А.Мулерова[✉]

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т. Строителей, д. 5; ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

✉mulerova-77@mail.ru

Цель исследования – установить ассоциации клинических и генетических факторов риска с поражениями органов-мишеней (сердце, сосуды, почки) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности.

Материалы и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории. Данный регион среднегорья расположен на юге Западной Сибири. Обследованы 1409 человек: 901 – представители коренной национальности (шорцы), 508 – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.). Оценка структурно-функционального состояния миокарда и дуплексное сканирование брахицефальных артерий пациентам с АГ проведены методом эхокардиографии. Фотометрическим методом исследовали уровень альбумина мочи. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. В коренной этнической группе гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) ассоциировалась с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), курением, генотипами I/D гена ACE среди мужчин и T/T и C/T гена MTHFR; увеличенная толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) – с особенностями течения самой АГ (ее длительности), мужским полом, возрастом, генотипами T/C гена AGT и C/T гена MTHFR; повышенный уровень альбуминурии – с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), нарушениями липидного обмена (гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипербетакхолестеринемия), генотипами D/D и I/D гена ACE, D/D гена ADRA2B и C/T гена MTHFR среди лиц возрастной группы 18–64 лет. Протективные эффекты оказывали генотип T/C гена AGT в отношении ГЛЖ, генотипы G/G и A/G гена ADRB1 в отношении увеличения ТКИМ и альбуминурии. В некоренной этнической группе ГЛЖ взаимосвязана с особенностями течения самой АГ (ее длительности), гипертриглицеридемией, абдоминальным ожирением, генотипами D/D гена ACE и 4b/4a и 4a/4a гена NOS3; увеличенная ТКИМ – с особенностями течения самой АГ (ее длительности), возрастом и генотипами T/C и C/C гена AGT; повышенный уровень альбуминурии – с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), ожирением, включая абдоминальное, генотипами C/C гена AGTR1, D/D гена ADRA2B и T/T гена MTHFR. Протективный эффект оказывал генотип I/D гена ADRA2B в отношении увеличения ТКИМ.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало актуальность проблемы этногенетических механизмов развития мультифакториальной патологии, что требует проведения дальнейших исследований и выделения лиц с АГ и поражением органов-мишеней для последующего контроля при проведении профилактических осмотров и диспансеризации населения.

Ключевые слова: этнос, гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз каротидных артерий, альбуминурия, гены-кандидаты артериальной гипертензии.

Для цитирования: Мулерова Т.А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 42–50. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.42-50

Clinical and genetic factors determining target lesions of patients with arterial hypertension among Mountain Shoria population

[Original article]

Т.А.Мулерова[✉]

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t. Stroitelei, d. 5;

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bul., d. 6

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A. Clinical and genetic factors determining target lesions of patients with arterial hypertension among Mountain Shoria population. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 42–50. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.42-50

Abstract

Objective. To establish associations between clinical and genetic risk factors and target lesions (heart, blood vessels, kidneys) of patients with arterial hypertension (AH) among the population of Mountain Shoria, depending on ethnicity.

Materials and methods. A clinical and epidemiological study of compactly living population in the remote areas of the Mountain Shoria was carried out. This middle altitude region is located in the south of Western Siberia. 1409 people were examined (901 representatives of the indigenous ethnic group – the Shors, 508 representatives of the non-indigenous ethnic group – 90% of them being Caucasian). The diagnosis of AH was set in accordance with the recommendations of the Society of Cardiology of the Russian Federation / Medical Society of the Russian Federation on the Problem of Arterial Hypertension, 2010. Assessment of the structural and functional state of the cardiac muscle and duplex scanning of brachiocephalic arteries among the patients with AH was made by echocardiography. A photometric method was used to examine the urinary albumin concentration level. The polymorphisms of the genes ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and NOS3 (VNTR, 4b/4a) were tested by the PCR method.

Results. Among the members of the indigenous ethnic group left ventricle hypertrophy (LVH) correlated with the AG progression features (extent and duration), smoking, genotypes I/D of the ACE gene among men and T/T and C/T of the MTHFR gene; increased intima-media complex thickness (IMT) correlated with the AG progression features (duration), male sex, age, genotypes T/C of the AGT gene and C/T of the MTHFR gene; high level of albuminuria (AU) correlated with the AG progression features (extent and duration), lipid disorders (hypoalphacholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperbetacholesterolemia), genotypes D/D and I/D of the ACE gene, D/D of the ADRA2B gene and the C/T of the MTHFR gene among 18–64-year-olds. Genotype T/C of the AGT gene had a protective effect on LVH, genotypes G/G and A/G of the ADRB1 gene had protective effects on IMT and AU levels. In the nonindigenous ethnic group LVH correlated with the AG progression features (duration), hypertriglyceridemia, abdominal obesity, genotypes D/D of the ACE gene, 4b/4a and 4a/4a of the NOS3 gene; increased IMT correlated with the AG progression features (duration), age and genotypes T/C and C/C of the AGT gene; AU high level correlated with the AG progression features (extent and duration), obesity, abdominal including, genotypes C/C of the AGTR1 gene, D/D of the ADRA2B gene and T/T of the MTHFR gene. Genotype I/D of the ADRA2B gene had protective effect on IMT.

Conclusion. The study demonstrated the importance of the ethnogenetic mechanisms in the multifactorial pathology development. The problem requires further research, also identification of people with AH and target lesions is needed for monitoring during the prophylactic medical examination of the population.

Key words: ethnic group, left ventricle hypertrophy, carotid artery atherosclerosis, albuminuria, arterial hypertension candidate genes.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), признанная экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) крупнейшей пандемией в истории человечества, определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. В России более чем у 90% больных АГ имеется гиперхолестеринемия (ГХС), 50% пациентов с АГ имеют сочетание с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, у 20% выявляют сахарный диабет. В связи с этим в настоящее время данное заболевание рассматривают не как изолированный фактор риска болезней системы кровообращения, а как часть комплекса неблагоприятных воздействий. АГ – одно из начальных звеньев сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов и прежде всего активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadрениловой системы, нарушению функции эндотелия и обмена гомоцистеина. В значительной мере тяжесть клинических проявлений и прогноз больных АГ определяется поражением органов-мишеней (ПОМ) [2]. У 20–25% в зависимости от степени повышения артериального давления (АД) уже в дебюте данного заболевания регистрируется более частое клинически значимое ПОМ, что значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий.

Концепция сердечно-сосудистого континуума предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска к ремоделированию сердца и сосудов. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс формирования нарушений структуры и функции [3]. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) развивается уже на самых ранних этапах кардиоваскулярного континуума и является одним из основных независимых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. Даже небольшое изменение массы ЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком увеличения сердечно-сосудистого риска. ГЛЖ значительно ухудшает прогноз у больных АГ, риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, возникновения аритмии и сердечной недостаточности увеличивается в 6–8 раз [5]. Ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов у больных АГ являются изменения интимо-медиальной оболочки сонных артерий. В многочисленных крупных проспективных исследованиях, таких как Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [6], Second Manifestations of ARTerial disease (SMART) [7], Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) [8] увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) являлось независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее время особое внимание исследователи обращают на функциональное состояние почек как органа-мишени при оценке прогноза АГ. Выявление альбуминурии (АУ) указывает на системную дисфункцию эндотелия сосудистой стенки, которая проявляется структурными изменениями клубочкового аппарата почек. Данный показатель рассматривают в качестве наиболее раннего признака поражения почек при АГ [9] и считают независимым предиктором заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [10].

АГ принадлежит к наиболее многочисленной группе мультифакториальных заболеваний, на развитие которых оказывают влияние как генетические, так и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность к АГ признана одним из доказанных факторов риска появления данного заболевания, при котором потомству передается не болезнь, а признаки, определяющие предрасположенность к ней. Один из наиболее перспективных подходов к оценке генетической предрасположенности к АГ – изучение генов, определяющих функционирование систем, влияющих на развитие и прогрессирование АГ. Для многих генов, задействованных в процессах повышения АД и формирования ПОМ, выявлены генетические полиморфизмы, влияющие на функциональную активность

их аллелей. Составляют генетическую детерминацию АГ прежде всего полиморфные гены, кодирующие компоненты основных физиологических нейрогуморальных систем, участвующих в регуляции АД. Помимо того, многие исследователи пришли к выводу, что существуют также определенные различия в распределении аллельного полиморфизма генов в зависимости от популяционных и этнических особенностей [11]. Существующие особенности этносов, сформировавшиеся в результате исторически сложившихся различий в условиях проживания, питания, ведения традиционных видов трудовой деятельности, могут вносить дополнительный вклад в формирование АГ и связанные с ней ПОМ. Таким образом, изучение ассоциаций, характерных для определенных этнических групп при АГ, остается актуальным и недостаточно разработанным научным направлением.

Цель исследования – установить ассоциации клинических и генетических факторов риска с ПОМ (сердце, сосуды, почки) у пациентов с АГ населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения труднодоступных районов Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселка городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Шорцы относятся к малочисленным народам южно-сибирского типа монголоидной расы.

В местах компактного проживания малочисленного народа обследованы 1409 человек: 901 – представители коренной национальности (шорцы), 508 – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше. Средний возраст обследуемых двух этнических групп статистически значимо не различался и составил $49,1 \pm 15,4$ года у шорцев и $49,6 \pm 16,0$ года у некоренных жителей ($p=0,566$). Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово (протокол №10 от 10.06.2015). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Осмотры, проводимые специалистами (кардиолог, эндокринолог и терапевт), проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение АД проводилось по методике ВОЗ и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), 2010 г. Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и РМОАГ (2010 г.): систолическое АД (САД) больше или равно 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) больше или равно 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

В каждой этнической когорте обследованная популяция была разделена на 2 группы. Среди шорцев в первую вошли лица с АГ в количестве 367 (40,7%) человек, во вторую – лица без АГ – 534 (59,3%) человека; среди некоренных представителей – 230 (45,3%) человек и 278 (54,7%) человек соответственно. По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на 3 подгруппы: до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет. В последующем группа пациентов с повышенным уровнем АД каждой национальности была разделена на 2 подгруппы: 1-я – лица с АГ и ПОМ (с ГЛЖ, увеличенной ТКИМ, повышенным уровнем АУ), 2-я – больные АГ без указанных ПОМ.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии. Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), ожирение определяли при ИК равным $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более. Критериями абдоминального ожирения считали окружность талии (ОТ) $\geq 102 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ у женщин. Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету (папиросу) в день.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). О наличии ГХС свидетельствовал уровень ОХС > 4,9 ммоль/л, гипербетахолестеринемии – уровень ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л – у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (гипертриглицеридемия – ГТГ). В группу респондентов с нарушенной гликемией натощак включали лиц с глюкозой плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, в группу с нарушением толерантности к глюкозе (НТТ) – обследованные с глюкозой плазмы натощак < 7,0 ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста менее 7,8 ммоль/л и более 11,1 ммоль/л.

В исследуемых когортах селективным биохимическим анализатором «КонеЛаб 601» производился анализ показателей биологического материала (мочи). Фотометрическим методом исследовали уровень альбумина мочи. Показатель АУ более 30 мг/сут принимали за повышенный.

Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводилось методом эхокардиографии и доплероэхокардиографии на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок и размеры полости ЛЖ определялись из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ, в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см). На основании полученных данных вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле R. Devereux [12]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно рекомендациям РМОАГ (2013 г.), критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и ИММЛЖ > 95 г/м² у женщин.

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахицефальных артерий проводили на аппарате Medison Sonoace PICO в положении лежа на спине, с головой, запрокинутой назад и повернутой на 45° в сторону, противоположную обследуемой артерии. Согласно рекомендациям РМОАГ (2013 г.), утолщением интимо-медиальной стенки каротидных артерий считали ТКИМ ≥ 0,9 и/или наличие бляшки.

Для молекулярно-генетического тестирования у обследуемых кровь из кубитальной вены собирали в вакуумные пробирки (Vacuette, Австрия) со стандартизованным содержанием антикоагулянта К3ЕДТА (1,2–2,0 мг на 1 мл крови) утром натощак. Для обеспечения полного перемешивания реагента и крови сразу же после наполнения пробирки ее аккуратно переворачивали 8–10 раз. В лабораторию материал доставляли в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs 28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по следующим методикам, описанным A. Snari и соавт. (2003 г.), J. Lima и соавт. (2007 г.) и S. Salimi и соавт. (2006 г.) [13–15]. Полиморфизмы генов AGT (c.803T>C, rs699) и AGTR1 (A1166C, rs5186) тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование методом РТ-ПЦР осуществляли с зондами в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты по-

вторному генотипированию. Лабораторный персонал не имел данных о персонификации образцов.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США) и SNPStats. Для описания количественных показателей использованы среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Равенство дисперсий в сравниваемых группах оценивалось критерием Левина. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовали параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. Сравнение 2 групп проводилось t-критерием Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерием Манна–Уитни (непараметрический). Для характеристики качественных признаков рассчитывали удельный вес вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину *p* для двухстороннего его варианта. Анализ влияния факторов сердечно-сосудистого риска на количественные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудов, функции почек (ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, величина ТКИМ, уровень АУ) осуществлялся с помощью линейного регрессионного анализа, на качественные (ГЛЖ, атеросклероз каротидных артерий, сосудистое поражение почек) – с помощью логистического регрессионного анализа. В первом случае оценивались В-коэффициенты, во втором – отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). При анализе связей у пациентов с АГ с особенностями самого заболевания и факторами сердечно-сосудистого риска в лог-регрессионном анализе для устранения возможного модифицирующего влияния вводились переменные «возраст» и «пол». Кодировка в регрессионном анализе переменных «3-я степень АГ», «длительность АГ более 10 лет», «курение», «ГХС», «ГТТ», «гипоальфахолестеринемия», «гипербетахолестеринемия», «ожирение», «абдоминальное ожирение», «отягощенная наследственность»: 0 – нет, 1 – есть. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Hardy–Weinberg equilibrium calculator (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>). Для оценки влияния генетического фактора на ПОМ вычислялись ОШ и 95% ДИ в 5 моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить нулевую гипотезу (*p*) менее 0,05.

Основные показатели, характеризующие когорты пациентов с АГ в обеих этнических группах, представлены в табл. 1.

Результаты

При проведении эпидемиологического исследования в Горной Шории изучена распространенность ПОМ у пациентов с АГ. Установлено, что ГЛЖ и атеросклероз сонных артерий встречались чаще среди шорцев (50,1 и 73,6%) по сравнению с некоренным населением (41,7%, *p*=0,045 и 65,3%, *p*=0,047). Частота сосудистой патологии почек статистически значимо не различалась в этнических когортах и оказалась равной 30,2 и 29,9% (*p*=0,553) соответственно (табл. 2).

При проведении линейного регрессионного анализа установлено, что из факторов сердечно-сосудистого риска с изменением величины ТЗСЛЖ у шорцев были связаны возраст, курение, ОХС, ХС ЛПВП, ИК и ОТ, у некоренного населения – пол, возраст, курение и ОТ; с изменением величины ИММЛЖ – возраст у коренного и пол, возраст и ОТ у некоренного этноса. Так, в когорте шорцев увеличение возраста было ассоциировано с повышениями ТЗСЛЖ и ИММЛЖ на 0,001 см (*p*=0,048) и на 0,601 г/м² (*p*=0,005) соответственно; курение –

Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ среди населения Горной Шории с учетом этнических особенностей

Показатель	Коренное население (n=367)	Некоренное население (n=230)	p
Возраст, лет, M±SD	59,0±12,3	59,4±11,6	0,700
Рост, см, M±SD	155,3±7,7	161,3±9,5	0,0001
Масса тела, кг, M±SD	64,8±13,5	80,5±18,0	0,0001
Курение, n (%)	95 (25,9%)	53 (23,0%)	0,434
ИМТ, кг/м ² , M±SD	26,9±5,5	30,9±6,4	0,0001
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	101 (27,5%)	123 (53,5%)	0,0001
ОТ, см, M±SD	88,0±12,2	97,6±15,2	0,0001
ОТ≥80 см у женщин и ОТ≥94 см у мужчин, n (%)	136 (37,1%)	136 (59,1%)	0,0001
САД, мм рт. ст., M±SD	158,1±20,4	150,3±19,0	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M±SD	93,0±11,0	90,2±12,99	0,004
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,83±1,26	5,89±1,35	0,583
ОХС>5,0 ммоль/л, n (%)	243 (75,5%)	163 (79,5%)	0,282
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,50±1,08	3,53±1,02	0,766
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	175 (63,2%)	124 (70,5%)	0,111
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,42±0,52	1,22±0,35	0,0001
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л у женщин, ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	76 (27,5%)	79 (45,1%)	0,0001
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,70±1,44	2,23±1,49	0,0001
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	103 (31,9%)	113 (54,9%)	0,0001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Распространенность ПОМ у пациентов с АГ, в зависимости от этнического фактора

Органы-мишени	Коренное население (n=367)			Некоренное население (n=230)			p
	число обследованных	n	%	число обследованных	n	%	
Гипертрофия миокарда ЛЖ	367	184	50,1	230	96	41,7	0,045
Атеросклероз каротидных артерий	307	226	73,6	190	124	65,3	0,047
Сосудистое поражение почек	192	58	30,2	144	43	29,9	0,945

ТЗСЛЖ на 0,045 см ($p=0,033$); увеличение ОХС повышало ТЗСЛЖ на 0,017 см ($p=0,021$), ХС ЛПВП снижало на 0,055 см ($p=0,005$); увеличение ИК и ОТ было ассоциировано с повышением ТЗСЛЖ соответственно на 0,006 см ($p=0,001$) и на 0,002 см ($p=0,001$). В когорте некоренного этноса принадлежность к мужскому полу была связана с повышением ТЗСЛЖ на 0,068 см ($p=0,006$) и ИММЛЖ на 22,912 г/м² ($p=0,001$); с увеличением возраста – на 0,003 см ($p=0,002$) и на 1,567 г/м² ($p<0,0001$) соответственно; курение – ТЗСЛЖ на 0,074 см ($p=0,044$); увеличение ОТ взаимосвязано с повышением ТЗСЛЖ и ИММЛЖ на 0,002 см ($p=0,019$) и 0,625 г/м² ($p=0,006$) соответственно.

В обеих национальных группах с показателем ТКИМ были ассоциированы возраст и пол: в когорте шорцев принадлежность к мужскому полу повышала ТКИМ на 0,111 см ($p=0,003$), а с увеличением возраста – на 0,009 см ($p<0,0001$); в когорте некоренной национальности – на 0,073 см ($p=0,005$) и на 0,010 см ($p<0,0001$) соответственно.

У шорцев ни один из упомянутых факторов с изменением уровня альбумина в моче не был связан, в когорте некоренной национальности – только ОТ (с увеличением ОТ установлено повышение уровня АУ на 0,111 мг/сут; $p=0,028$).

Дальнейшая статистическая обработка проводилась с использованием логистического регрессионного анализа при устранении воздействия пола и возраста. В обеих этнических группах все 3 изучаемых ПОМ (ГЛЖ, атеросклероз каротид-

ных артерий и сосудистая патология почек) ассоциировались с длительностью анамнеза АГ более 10 лет: ОШ 4,98; 95% ДИ 3,17–7,83, ОШ 2,78; 95% ДИ 1,45–5,33, ОШ 2,16; 95% ДИ 1,09–4,26 у шорцев; ОШ 2,21; 95% ДИ 1,23–3,97, ОШ 4,22; 95% ДИ 1,97–9,01, ОШ 22,24; 95% ДИ 2,51–196,74 у некоренного населения соответственно. Кроме этого, ОШ развития ГЛЖ повышалось при 3-й степени АГ в когорте коренного этноса (ОШ 3,55; 95% ДИ 2,00–6,31), а АУ – в обеих этнических группах (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,07–4,53 и ОШ 3,56; 95% ДИ 1,29–9,83 соответственно).

При устранении влияния пола, возраста, степени и длительности течения АГ получены ассоциации частоты ПОМ с распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска. ГЛЖ в когорте шорцев оказалась взаимосвязана с курением (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,27–3,98), в когорте некоренных представителей – с ГТГ (ОШ 2,33; 95% ДИ 1,27–4,28) и абдоминальным ожирением (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,04–3,68); рис. 1.

Ассоциативной связи между атеросклерозом каротидных артерий и указанными факторами установлено не было в обеих национальных группах (рис. 2).

АУ у коренных жителей ассоциировалась с ГТГ (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,35–6,06), гипоальфахолестеринемией (ОШ 5,57; 95% ДИ 1,98–15,68) и гипер-betaхолестеринемией (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,03–6,02); у некоренных жителей – с ожирением (ОШ 2,72; 95% ДИ 1,16–6,38), включая абдоминальное (ОШ 3,14; 95% ДИ 1,16–8,54); рис. 3.

Помимо изучения влияния клинических факторов сердечно-сосудистого риска на развитие ПОМ были рассмотрены взаимосвязи генетических маркеров с ГЛЖ, увеличенной ТКИМ и повышенным уровнем АУ. Выявили ассоциации генов-кандидатов AG ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3 с указанными ПОМ среди больных АГ в обеих этнических группах Горной Шории.

При оценке влияния генетических факторов на развитие ГЛЖ были введены поправки на пол, возраст и наличие ожирения, включая абдоминальное у пациентов с АГ. В когорте шорцев протективный эффект в отношении развития ГЛЖ у обследованных с повышенным уровнем АД отмечался у носителей генотипа T/C гена AGT (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,22–0,95, $p=0,033$) по сверхдоминантному типу наследования, при этом данная закономерность сохранялась даже у лиц с нарушениями липидного обмена (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,12–0,88, $p=0,013$). Существенную роль при оценке влияния полиморфизма гена ACE на развитие ГЛЖ оказывала половая принадлежность. Риск развития ГЛЖ у носителей гетерозиготного генотипа I/D увеличивался почти в 4,5 раза у лиц мужского пола (ОШ 4,48; 95% ДИ 1,35–14,85, $p=0,023$) и снижался у лиц женского пола (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,95, $p=0,041$). При введении указанных поправок взаимосвязь полиморфизма гена ADRB1 и ГЛЖ не достигала статистической значимости (ОШ 1,97; 95% ДИ 0,97–3,99, $p=0,056$) по сверхдоминантному типу наследования. Установлено, что независимо от пола, возраста и наличия ожирения, включая абдоминальное, полиморфизм гена MTHFR ассоциировался с высоким риском развития ГЛЖ (ОШ 3,07; 95% ДИ 1,50–6,31, $p=0,001$) по лог-аддитивному типу наследования. При этом рискованный эффект гетерозиготного носительства C/T связан с возрастной принадлежностью и почти в 3 раза выше у лиц возрастной группы 18–64 лет (ОШ 2,80; 95% ДИ 1,14–6,87, $p=0,038$). У шорцев с АГ, даже не имеющих факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм данного гена был взаимосвязан с выявлением ГЛЖ. Так, ОШ у некурящих лиц составило 6,15; 95% ДИ 2,07–18,31, $p=0,001$, у обследованных без дислипидемии – ОШ 14,70; 95% ДИ 1,57–137,99, $p=0,022$, без углеводного обмена – ОШ 5,21; 95% ДИ 1,52–17,89, $p=0,017$.

В когорте некоренной национальности независимо от пола, возраста и наличия ожирения, включая абдоминальное, минорный генотип D/D гена ACE ассоциировался с высоким риском развития ГЛЖ (ОШ 9,99; 95% ДИ 1,00–100,47, $p=0,049$) по кодоминантному типу наследования. При этом рискованный эффект гомозиготного носительства был связан с нарушениями липидного обмена и оказался в 12 раз выше у лиц с дислипидемией (ОШ 12,19; 95% ДИ 1,16–128,54, $p=0,049$) и полиморфизмом гена NOS3 (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,00–4,89, $p=0,036$) по лог-аддитивному типу наследования.

При оценке влияния генетических факторов на развитие атеросклероза каротидных артерий были введены поправки на пол, возраст, курение и наличие дислипидемии у пациентов с АГ. Так, в когорте шорцев независимо от перечисленных факторов риска генотип T/C гена AGT ассоциировался с высоким риском увеличения ТКИМ (ОШ 3,51; 95% ДИ 1,10–11,25, $p=0,025$) по сверхдоминантному типу наследования. Для гена ADRB1 установлено протективное влияние в отношении данного ПОМ у больных АГ по лог-аддитивному типу наследования (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,21–0,83, $p=0,011$). При этом ОШ развития атеросклероза каротидных артерий у носителей гетерозиготного генотипа A/G уменьшалось среди пациентов с АГ моложе 64 лет (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,16–0,97, $p=0,035$). У носителей гомозиготного генотипа G/G также установлено снижение риска выявления данного ПОМ у некурящих обследованных (ОШ 0,02; 95% ДИ 0,00–0,35, $p=0,029$) и даже лиц с нарушениями липидного обмена (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,02–0,63, $p=0,040$). Независимо от пола, возраста, курения и наличия дислипидемии генотип C/T гена MTHFR ассоциировался с высоким риском развития атеросклероза сонных артерий (ОШ 10,80; 95% ДИ 2,35–49,70, $p=0,0004$) по сверхдоминантному типу наследования. При этом рискованный эффект гетерозигот-

ного носительства C/T был связан с половой принадлежностью и в 6 раз выше у лиц женского пола (ОШ 6,25; 95% ДИ 1,29–30,24, $p=0,015$); возрастной принадлежностью и в 10 раз выше у лиц возрастной группы 18–64 лет (ОШ 10,47; 95% ДИ 2,26–48,58, $p=0,004$); с наличием у обследованных нарушений липидного обмена и в 16 раз выше у лиц с дислипидемией (ОШ 16,39; 95% ДИ 2,03–132,49, $p=0,014$). Кроме этого, отношение шансов данного ПОМ у носителей генотипа C/T гена MTHFR повышалось как у некурящих лиц (ОШ 9,61; 95% ДИ 1,16–79,82, $p=0,040$), так и у курящих (ОШ 12,02; 95% ДИ 1,35–107,18, $p=0,013$).

В когорте некоренного населения независимо от пола, возраста, курения и наличия дислипидемии обнаружена ассоциация полиморфизма гена AGT с высоким риском развития атеросклероза каротидных артерий у пациентов с АГ (ОШ 4,90; 95% ДИ 1,15–20,92, $p=0,013$) по лог-аддитивному типу наследования. А для генотипа I/D гена ADRA2B установлено протективное влияние в отношении формирования данного ПОМ среди обследованных с повышенным уровнем АД (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,05–0,71, $p=0,013$) по сверхдоминантному типу наследования. При этом ОШ уменьшалось преимущественно у лиц женского пола (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,03–0,90, $p=0,023$), возрастной группы 18–64 лет (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02–0,56, $p=0,006$) и у некурящих (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01–0,63, $p=0,006$).

При оценке влияния генетических факторов на развитие АУ были введены поправки на пол, возраст и наличие нарушений углеводного, жирового и липидного обменов у пациентов с АГ. Так, в когорте шорцев независимо от перечисленных факторов риска ген ACE ассоциировался с высоким риском развития АУ (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,11–3,79, $p=0,019$) по лог-аддитивному типу наследования. При этом шанс появления повышенного уровня альбумина в моче повышался у носителей минорного аллеля D в гомозиготном состоянии среди лиц женского пола (ОШ 6,79; 95% ДИ 1,36–33,81, $p=0,019$), среди обследованных с ожирением (ОШ 25,54; 95% ДИ 1,18–550,39, $p=0,045$), включая абдоминальное (ОШ 22,84; 95% ДИ 1,54–339,44, $p=0,050$), и нарушениями липидного обмена (ОШ 4,91; 95% ДИ 1,21–19,96, $p=0,019$). С поправкой на указанные выше факторы генотип D/D гена ADRA2B ассоциировался с АУ у пациентов с АГ по рецессивному типу наследования. При этом рискованный эффект гомозиготного носительства D/D был связан с половой принадлежностью и оказался в 7 раз выше у женщин (ОШ 7,22; 95% ДИ 1,47–35,45, $p=0,014$); с возрастной принадлежностью и был почти в 6 раз выше у лиц младшей возрастной группы (ОШ 5,55; 95% ДИ 1,39–22,19, $p=0,001$); с наличием у обследованных нарушений липидного обмена – в 4 раза выше у лиц с дислипидемией (ОШ 3,91; 95% ДИ 1,02–15,02, $p=0,012$). Кроме этого, при разделении когорты шорцев по возрастному признаку установлена взаимосвязь гетерозиготного генотипа C/T гена MTHFR с развитием АУ у лиц с повышенным уровнем АД возрастной группы 18–64 лет (ОШ 3,25; 95% ДИ 1,07–9,89, $p=0,038$). Для гена ADRB1 установлено протективное влияние в отношении АУ у больных АГ по лог-аддитивному типу наследования (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,17–0,88, $p=0,014$). При этом ОШ появления повышенного уровня альбумина в моче уменьшалось у лиц моложе 64 лет среди носителей гетерозиготного генотипа A/G (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,05–0,89, $p=0,042$).

В когорте некоренного этноса независимо от пола, возраста и наличия нарушений углеводного, жирового и липидного обменов у пациентов с АГ минорный генотип C/C гена AGTR1 ассоциировался с АУ (ОШ 8,66; 95% ДИ 1,01–77,26, $p=0,038$) по рецессивному типу наследования, прогностически неблагоприятный генотип D/D гена ADRA2B (ОШ 6,53; 95% ДИ 1,33–32,13, $p=0,012$) – по доминантному типу. Генотип T/T гена MTHFR также оказался взаимосвязан с данным ПОМ (ОШ 7,16; 95% ДИ 1,40–36,65, $p=0,015$) по рецессивному типу наследования, при этом рискованный эффект гомозиготного носительства T/T был связан с наличием у обследованных дислипидемии (ОШ 5,40; 95% ДИ 1,01–28,86, $p=0,028$).

Рис. 1. Ассоциации ГЛЖ с факторами сердечно-сосудистого риска среди пациентов с АГ в зависимости от этнической принадлежности.

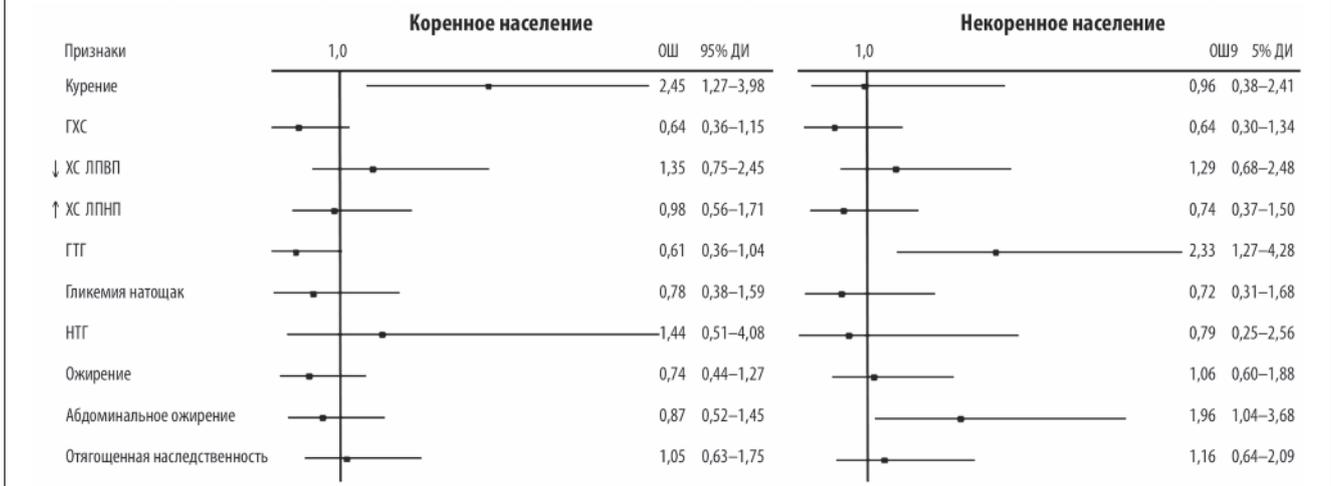


Рис. 2. Ассоциации атеросклероза каротидных артерий с факторами сердечно-сосудистого риска среди пациентов с АГ в зависимости от этнической принадлежности.

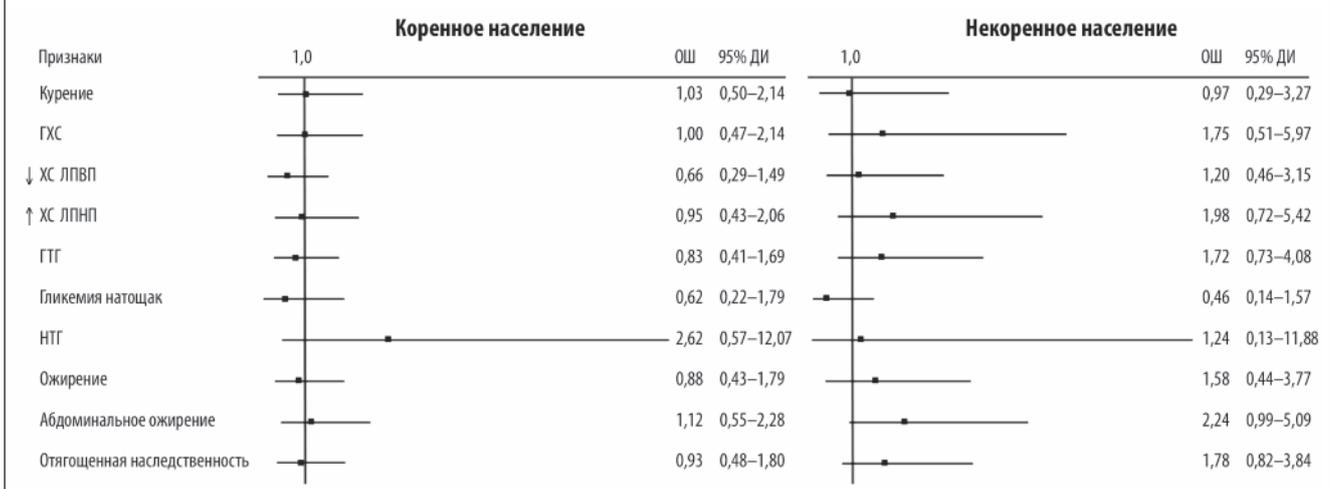
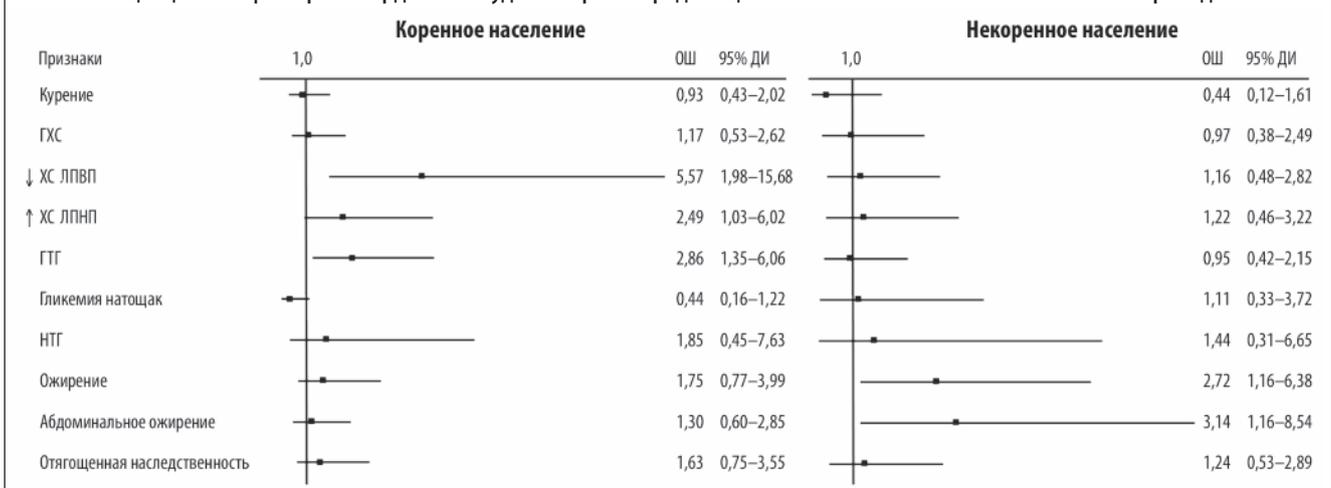


Рис. 3. Ассоциации АУ с факторами сердечно-сосудистого риска среди пациентов с АГ в зависимости от этнической принадлежности.



Обсуждение

На популяционном уровне именно у категории пациентов с АГ в силу многочисленности этой группы актуально проведение дополнительных исследований для уточнения степени риска. В связи с важностью бессимптомного ПОМ как промежуточного этапа сердечно-сосудистого континуума и детер-

минанты общего сердечно-сосудистого риска необходимо тщательно выявлять маркеры поражения органов [2]. Серьезным аргументом в пользу целесообразности выявления ПОМ в повседневной клинической практике выступает тот факт, что любой из трех маркеров органного поражения (ГЛЖ, атеросклероз каротидных артерий, АУ) является независимым

предиктором сердечно-сосудистой смертности. Одним из перспективных дополнительных исследований для оценки индивидуального риска является определение клинических и генетических маркеров ПОМ в зависимости от этнической принадлежности. Развитие данного направления исследований создает предпосылки к созданию новых подходов к профилактике и лечению заболеваний, обусловленных наследственностью и реализующихся под влиянием изменений культурно-бытового уклада народностей, проживающих на ограниченных территориях [16]. Сегодня стало очевидно, что не меньшее, а возможно и большее значение имеют этногенетические факторы, которые, несмотря на их наследуемую природу, могут быть модифицированы под воздействием окружающей среды и образа жизни.

Данные литературы свидетельствуют о том, что органические поражения при АГ – результат комплексного воздействия таких факторов, как возраст, пол, ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, курение, особенности течения самой АГ (ее степени, длительности) и наследственной предрасположенности [17].

В нашем исследовании на первом этапе были проанализированы клинические факторы, влияющие на развитие ПОМ, у пациентов с АГ с учетом этнического фактора. Мы получили одинаковое в обеих национальных группах влияние самого заболевания на формирование поражения сердца, сосудов и почек, однако разное воздействие факторов сердечно-сосудистого риска. Вероятно, это обусловлено генетическими межрасовыми различиями и особенностями в распространенности этих факторов между этносами. Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД и длительности течения АГ [18]. Появление АУ у больных с повышенным уровнем АД также зависит от степени и давности данного заболевания [9]. Большинство работ показывают, что утолщение сосудистой стенки достоверно увеличивается с возрастом [19, 20]. Данный фактор сердечно-сосудистого риска, как и мужской пол, являются предикторами, определяющими наличие АУ при АГ [21]. Данные, полученные британскими исследователями, продемонстрировали взаимосвязь ГЛЖ с курением: средние значения ММЛЖ на фоне тренировок оказались выше среди курильщиков и бывших курильщиков, чем среди лиц, никогда не куривших [22]. Курение негативно влияет и на показатели эластичности сосудов. Дополнительным фактором риска развития ГЛЖ при АГ является ожирение [23]. Во многих клинических исследованиях показано повышение риска развития АУ при данном метаболическом нарушении [24, 25]. ГЛЖ при развитии дислипидемии сопровождается реорганизацией волокнистого каркаса и основного вещества миокарда [26]. Рядом исследований представлены данные о связи ТКИМ с нарушениями липидного обмена [27, 28]. Дислипидемия наряду с нарушениями жирового и углеводного обмена вносит дополнительный вклад в развитие нарушений функции почек при АГ [9].

Вторым этапом эпидемиологического исследования в Горной Шории было изучение ассоциаций генетических факторов (генов-кандидатов АГ ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3) с ГЛЖ, атеросклерозом сонных артерий, сосудистым поражением почек среди шорцев и некоренных предшественников. Установлены разные ассоциации перечисленных генов-кандидатов в зависимости от этнической принадлежности. В когорте шорцев со всеми ПОМ оказался взаимосвязан полиморфизм гена MTHFR, из генов РААС – в первую очередь полиморфизм гена ACE (с ГЛЖ и АУ) и во вторую очередь полиморфизм гена AGT (с атеросклерозом каротидных артерий). С сосудистым изменением функции почек ассоциировался полиморфизм гена SAC – ADRA2B. В когорте некоренной национальности полиморфизм гена MTHFR был связан только с АУ. Тогда как гены-кандидаты АГ, кодирующие белки РААС, оказались взаимосвязаны с разными ПОМ: полиморфизм гена ACE – с ГЛЖ, полиморфизм гена AGT – с увеличенной ТКИМ, полиморфизм гена AGTR1 – с повышенным уровнем

АУ. Полиморфизмы генов ADRB1 и ADRA2B не ассоциировались с ПОМ.

Целый ряд исследований демонстрируют взаимосвязь генов РААС (ACE, AGT, AGTR1) с упомянутыми ПОМ. Достоверное увеличение частоты обнаружения генотипа D/D гена ACE у пациентов с ГЛЖ наблюдали X.Li и соавт. (2012 г.) [29] и M. Di Mauro и соавт. (2010 г.) [30]. У пациентов Кореи и южной Италии с повышенным уровнем АД была установлена взаимосвязь мутантного генотипа D/D с увеличенной ТКИМ [31, 32]. Исследования R.Pedrinelli и соавт. (2006 г.) [33] и D.Parchwani и соавт. (2015 г.) [34] установили, что генотип D/D данного гена являлся значительным и самым сильным независимым предиктором АУ. Полиморфизм гена AGT ассоциирован с повышенной массой миокарда ЛЖ [35] и увеличенной ТКИМ [36]. Строгая взаимосвязь генотипа C/C гена AGTR1 и ГЛЖ выявлена в австралийской популяции [37]. Y.Jin и соавт. (2012 г.) [38] и M. Di Mauro и соавт. (2010 г.) [30] также продемонстрировали ассоциацию мутантного аллеля C в гомозиготном состоянии со структурными изменениями сердца. Влияние полиморфизма A1166C гена AGTR1 на поражение почек показано в исследованиях M.Buraczynska и соавт. (2002 г.) [39] и V.Fabris и соавт. (2005 г.) [40]. Т.Ю.Кузнецова и соавт. (2010 г.) на российской популяции пациентов с АГ в возрасте до 35 лет установили ассоциацию генотипа C/C данного гена с АУ [10].

В литературе очень мало данных об ассоциации полиморфизма гена MTHFR с развитием ремоделирования сердца у пациентов с АГ. Недавно были опубликованы данные о распространенности атеросклероза сонных артерий у женщин Египта (280 человек): пациенты, несущие аллель T, имели статистически значимый более высокий риск развития указанной патологии по сравнению с обследованными, несущими аллель C; кроме того, генотип T/T был независимым фактором риска увеличения ТКИМ [41]. Многие исследования демонстрировали ассоциацию именно аллеля T с каротидным атеросклерозом [42, 43]. Среди немногочисленных опубликованных исследований в случае обнаружения ассоциации данного полиморфизма и АУ было показано, что именно аллель T влиял на поражение почек [44, 45].

Заключение

В работе проанализирован вклад негенетических и генетических факторов риска в развитие ПОМ у пациентов с АГ (ГЛЖ, атеросклероз каротидных артерий, АУ) в зависимости от этнической принадлежности.

В коренной этнической группе ГЛЖ ассоциировалась с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), курением, генотипами I/D гена ACE среди мужчин и T/T и C/T гена MTHFR; увеличенная ТКИМ – с особенностями течения самой АГ (ее длительности), мужским полом, возрастом, генотипами T/C гена AGT и C/T гена MTHFR; повышенный уровень АУ – с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), нарушениями липидного обмена (гипоальфахолестеринемия, ГТТ, гипербетахолестеринемия), генотипами D/D и I/D гена ACE, D/D гена ADRA2B и C/T гена MTHFR среди лиц возрастной группы 18–64 лет. Протективные эффекты оказывали генотип T/C гена AGT в отношении ГЛЖ, генотипы G/G и A/G гена ADRB1 в отношении увеличения ТКИМ и АУ.

В некоренной этнической группе ГЛЖ взаимосвязана с особенностями течения самой АГ (ее длительности), ГТТ, абдоминальным ожирением, генотипами D/D гена ACE и 4b/4a и 4a/4a гена NOS3; увеличенная ТКИМ – с особенностями течения самой АГ (ее длительности), возрастом и генотипами T/C и C/C гена AGT; повышенный уровень АУ – с особенностями течения самой АГ (ее степени и длительности), ожирением, включая абдоминальное, генотипами C/C гена AGTR1, D/D гена ADRA2B и T/T гена MTHFR. Протективный эффект оказывал генотип I/D гена ADRA2B в отношении увеличения ТКИМ.

Данное исследование продемонстрировало актуальность проблемы этногенетических механизмов развития мульти-

факториальной патологии, что требует проведения дальнейших исследований и выделения лиц с АГ и ПОМ для последующего контроля при проведении профилактических осмотров и диспансеризации населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ.

Литература/References

1. Бойцов С.А. Неинфекционные болезни: активизация борьбы. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2015; 93 (1): 9–10. / Boytsov S.A. Noncommunicable diseases: stepping up the fight. Bulletin of World Health Organization. 2015; 93 (1): 9–10. [in Russian]
2. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.
3. Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Оценка сердечно-лodgeжечного сосудистого индекса у больных ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; (2): 51–8. / Sumin A.N., Osokina A.V., Shcheglova A.V. et al. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; (2): 51–8. [in Russian]
4. Kristensen SD, Baumgartner H, Casadei B et al. Highlights of the 2008 scientific sessions of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (24): 2032–42.
5. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (5): 385–98. / Barsukov A.V., Zobnina M.P., Talantseva M.S. Retrospective prognostic assessment of essential hypertensive patients with different types of left ventricular hypertrophy in dependence of obesity presence. *Arterialnaia Gipertenziya*. 2012; 18 (5): 385–98. [in Russian]
6. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiology* 2000; 151 (5): 478–87.
7. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006; 27 (16): 1971–78.
8. Murakami S, Otsuka K, Hotta N et al. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (Suppl. 1): S49–53.
9. Hitha B, Pappachan JM, Pillai HB et al. Microalbuminuria in patients with essential hypertension and its relationship to target organ damage: an Indian experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19 (3): 411–9.
10. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М. и др. Клинико-генетические факторы риска развития микроальбуминурии при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 1: 15–21. / Kuznetsova T.Yu., Gavrilov D.V., Samochodskaya L.M. et al. Clinical and genetic risk factors for microalbuminuria in hypertension. *Systemic Hypertension*. 2010; 1: 15–21. [in Russian]
11. Hu DC, Zhao XL, Shao JC et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res* 2014; 13 (4): 8385–95.
12. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57 (6): 450–8.
13. Snipir A, Scheinin M, Groop LC et al. The insertion/deletion variation in the a2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 24 (2): 15.
14. Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56 (6): 757–65.
15. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res* 2006; 124 (6): 683–8.
16. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478 (7367): 103–9.
17. Coutinho T, Turner ST, Kullo I. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4 (7): 754–61.
18. Frigo G, Bertolo O, Roman E et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (2): 44.
19. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600–07.
20. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98 (3): 177–84.
21. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Medica* 2005; 96 (4): 261–75.
22. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE et al. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart* 2006; 92 (12): 1784–88.
23. Grandi AM, Zanzi P, Piantanida E et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (8): 954–58.
24. Falqui V, Viazzi F, Leoncini G et al. Blood pressure load, vascular permeability and target organ damage in primary hypertension. *J Nephrol* 2007; 20 (Suppl. 12): S63–7.
25. Bonnet F, Marre M, Halimi JM et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR study. *J Hypertens* 2006; 24 (6): 1157–63.
26. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008; 58 (2): 88–111.
27. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–75.
28. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005–11.
29. Li X, Li Y, Jia N et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele increases the risk of left ventricular hypertrophy: evidence from a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39 (12): 10063–75.
30. Di Mauro M, Izzicupo P, Santarelli F et al. ACE and AGTR1 polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(–5): 915–21.
31. Park EY, Ahn HM, Lee JA, Hong YM. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. *Heart Vessels* 2009; 24 (3): 193–8.
32. Imbalzano E, Vatrano M, Quartuccio S et al. Clinical impact of angiotensin I converting enzyme polymorphisms in subjects with resistant hypertension. *Mol Cell Biochem* 2017 Feb 11.
33. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G et al. Alpha-adducin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in hypertension: evidence for a joint influence on albuminuria. *J Hypertens* 2006; 24 (5): 931–7.
34. Parchwani DN, Palandurkar KM, Hema Chandan Kumar D, Patel DJ. Genetic Predisposition to Diabetic Nephropathy: Evidence for a Role of ACE (I/D) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Population from Kutch Region. *Indian J Clin Biochem* 2015; 30 (1): 43–54.
35. Ott C, Schwarz T, Hilgers KF et al. Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (-20 A/C) in young male patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (9): 974–80.
36. Елисеева МР, Срождинова НЗ, Хамидуллаева ГА, Абдуллаева ГЖ. Генетические детерминанты ремоделирования сердечно-сосудистой системы при эссенциальной гипертензии у узбеков. Тер. архив. 2009; 81 (1): 64–9. / Eliseeva MR, Srozhidnova NZ, Khamidullaeva GA, Abdullaeva GZH. Genetic determinants of cardiovascular remodeling in Uzbek patients with essential hypertension. *Ter. Arkhiv*. 2009; 81 (1): 64–9. [Russian]
37. Kelly M, Bagnall RD, Peverill RE et al. A polymorphic miR-155 binding site in AGTR1 is associated with cardiac hypertrophy in Friedreich ataxia. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51 (5): 848–54.
38. Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens* 2012; 25 (4): 472–8.
39. Buraczynska M, Ksiazek P, Lopatynski J et al. Association of the renin-angiotensin system gene polymorphism with nephropathy in type II diabetes. *Polskie archiwum medycyny wewnietrznej* 2002; 108 (2): 725–30.
40. Fabris B, Bortoletto M, Candido R et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23 (2): 309–16.
41. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH. Influence of MTHFR C677T gene polymorphism in the development of cardiovascular disease in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Gene* 2017; 610: 127–32.
42. Saitou M, Osonoi T, Kawamori R et al. Genetic risk factors and the anti-atherosclerotic effect of pioglitazone on carotid atherosclerosis of subjects with type 2 diabetes a retrospective study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (4): 386–94.
43. Koo HS, Lee HS, Hong YM. Methylene tetrahydrofolate reductase TT genotype as a predictor of cardiovascular risk in hypertensive adolescents. *Pediatr Cardiol* 2008; 29 (1): 1.
44. Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C et al. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009; 36 (2): 255–61.
45. El-Baz R, Settin A, Ismaeel A et al. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13 (4): 472–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мулера Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: mulerova-77@mail.ru