

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Никулина С. Ю. (Красноярск)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. Yu. Nikulina (Krasnoyarsk)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.

The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 6 Шишкин А. Н., Николаева А. А. **Артериальная гипертензия у пациентов с псориазом и псориатическим артритом**
- 17 Поветкин С. В., Корнилов А. А. **Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла**
- 27 Никулина С. Ю., Чернова А. А., Толстокорова Ю. А., Варавко Ю. О. **Ассоциативная роль полиморфизма гена *PTPN22* (*C1868T*) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом**
- 33 Тимашева Я. Р., Герасимова К. А., Туктарова И. А., Эрдман В. В., Насибуллин Т. Р. **Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии**
- 46 Маздорова Е. В., Максимов В. Н., Орлов П. С., Шахматов С. Г., Рябиков А. Н., Воевода М. И., Малютин С. К. **Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований**
- 58 Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков В. С., Панкова Е. Д., Мартынов С. А., Манжос В. И. **Факторы кардиометаболического риска и генетические полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста**
- 67 Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Ионова Ж. И., Беркович О. А., Жлоба А. А. **Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями**

Content:

- 6 Shishkin A. N., Nikolaeva A. A. **Hypertension in patients with psoriasis and psoriatic arthritis**
- 17 Povetkin S. V., Kornilov A. A. **Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril**
- 27 Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Tolstokorova Yu. A., Varavko Yu. O. **Associative role of polymorphism of the *PTPN22* (*C1858T*) gene in the development of hypertension in patients with the rheumatoid arthritis**
- 33 Timasheva Y. R., Gerasimova K. A., Tuktarova I. A., Erdman V. V., Nasibullin T. R. **Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension**
- 46 Mazdorova E. V., Maksimov V. N., Orlov P. S., Shakhmatov S. G., Ryabikov A. N., Voevoda M. I., Malyutina S. K. **Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies**
- 58 Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov V. S., Pankova E. D., Martynov S. A., Manzhos V. I. **Cardiometabolic risk factors and renin-angiotensin system polymorphisms in young individuals with various metabolic phenotypes**
- 67 Alexandrova L. A., Subbotina T. F., Ionova Zh. I., Berkovich O. A., Zhloba A. A. **Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases**

Содержание:

- 76** Гакова Е. И., Каюмова М. М.,
Акимов А. М., Гакова А. А., Акимо-
ва Е. В. **Ассоциация уровня артериального
давления и ишемической болезни сердца
у женщин открытой популяции среднеур-
банизированного города Западной Сибири**
- 87** Брагина Е. Ю., Гончарова И. А.,
Жалсанова И. Ж., Немеров Е. В.,
Назаренко М. С., Фрейдин М. Б.,
Пузырев В. П. **Генетическая коморбид-
ность гипертонической болезни
и бронхиальной астмы**
- 96** Башняк В. С., Мамутова Э. М.,
Бернс С. А., Алмазова И. И., Шашкова Н. В.,
Шепель Р. Н., Драпкина О. М. **Артериальная гипертензия
как маска АНЦА-ассоциированного
гломерулонефрита**

Content:

- 76** Gakova E. I., Kayumova M. M.,
Akimov A. M., Gakova A. A.,
Akimova E. V. **Association of blood pressure
and coronary heart disease in women
of an open population of a moderately
urbanized city of Western Siberia**
- 87** Bragina E. Yu., Goncharova I. A.,
Zhalsanova I. Zh., Nemerov E. V.,
Nazarenko M. S., Freidin M. B.,
Puzyrev V. P. **Genetic comorbidity
of hypertension and bronchial asthma**
- 96** Bashnyak V. S., Mamutova E. M.,
Berns S. A., Almazova I. I., Shashkova N. V.,
Shepel R. N., Drapkina O. M. **Hypertension
as a mask of ANCA-associated
glomerulonephritis**



Уважаемые коллеги!

Сегодняшний номер журнала «Артериальная гипертензия» посвящен комплексной проблеме мультифакториальности артериальной гипертензии, идентификации как генетических, так и средовых факторов риска развития заболевания, проблеме коморбидности данной патологии.

В последние годы наиболее широко исследуются генетические основы подверженности развитию мультифакториальных заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии; проводится как анализ ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов, так и полногеномное сканирование для картирования новых генов подверженности развитию артериальной гипертензии. В данном номере журнала представлено несколько оригинальных исследований генетических предикторов развития артериальной гипертензии в российской популяции: в частности, обсуждается предиктивная роль гомозиготного генотипа ТТ гена RPTN 22 в развитии коморбидности артериальной гипертензии и ревматоидного артрита в популяции Восточной Сибири, полигенный анализ наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии с фокусом на гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы исследован в зависимости от этнических особенностей населения Башкирского региона. Мультифакториальность артериальной гипертензии стимулирует к репликации уже изученных ранее полиморфизмов генов-предикторов в различных популяциях и этносах для проверки полученных результатов. В этом отношении показательным является исследование новосибирских ученых по изучению ассоциации развития

артериальной гипертензии с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS, на сибирской популяции.

При анализе целого ряда эпидемиологических исследований такого мультифакториального заболевания, как артериальная гипертензия, выявляется очень важная особенность — растущая тенденция к коморбидности у современных пациентов. Именно поэтому исследование ассоциаций общих факторов риска является актуальным для состояния коморбидности, чему посвящен ряд оригинальных работ: в частности, исследование ассоциации уровня фолиевой кислоты с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с некоторыми коморбидными заболеваниями, исследование ассоциаций уровня артериального давления и ишемической болезни сердца у женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири, обзор о коморбидности двух взаимоотягощающих заболеваний: артериальной гипертензии и псориаза. Надеюсь, что статьи данного номера журнала «Артериальная гипертензия» будут полезны как ученым-исследователям, так и врачам практического здравоохранения!

С уважением,

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой
факультетской терапии Красноярского
государственного медицинского университета
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
заслуженный врач РФ
С. Ю. Никулина

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.517-031.81

Артериальная гипертензия у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

А. Н. Шишкин, А. А. Николаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Николаева Алина Александровна,
СПбГУ,
21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербург, Россия, 199106.
E-mail: alina327k@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
21.01.21 и принята к печати 07.10.21.*

Резюме

В статье приводятся данные об особенностях артериальной гипертензии (АГ) и факторах риска ее развития у пациентов с псориазом (ПсО) и псориатическим артритом (ПсА). Известно, что ПсО и ПсА часто сопровождаются сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возникновение кардиоваскулярной патологии в данном случае связано как с хроническим системным Th1-Th17-опосредованным воспалением, так и с метаболическими изменениями, наблюдающимся в этой группе больных значительно чаще, чем в общей популяции. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о повышенной частоте АГ у лиц с ПсО, однако патофизиологическая связь этих нозологий до конца не определена. На развитие АГ при ПсО и ПсА оказывает влияние множество аспектов. Во-первых, при данных заболеваниях отмечаются выраженные нарушения всех видов обмена веществ: белкового (гиперурикемия), углеводного (гипергликемия) и жирового (дислипидемия). Более того, наличие ПсО и ПсА часто вызывает стресс и депрессию и, как следствие, предрасполагает к курению, употреблению алкоголя, гиподинамии, являющимися модифицируемыми факторами кардиоваскулярного риска. Также повышение уровня артериального давления могут вызывать препараты для лечения кожных поражений и воспаления в суставах. Анализируя результаты различных исследований, можно сделать вывод о том, что у пациентов с ПсО и ПсА нет оснований избегать применения определенных антигипертензивных препаратов. Кардиоваскулярная патология оказывает серьезное влияние на качество жизни, социальную адаптацию, терапевтические возможности больных с ПсО и ПсА, что подчеркивает актуальность изучаемой проблемы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, псориаз, псориатический артрит, коморбидность

Для цитирования: Шишкин А. Н., Николаева А. А. Артериальная гипертензия у пациентов с псориазом и псориатическим артритом. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):6–16. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-6-16

Hypertension in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

A. N. Shishkin, A. A. Nikolaeva
St. Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alina A. Nikolaeva,
St. Petersburg State University,
8a 27 line V.O., St Petersburg,
199106 Russia.
E-mail: alina327k@rambler.ru

Received 21 January 2021;
accepted 07 October 2021.

Abstract

The article presents data on the features of hypertension (HTN) and the risk factors for its development in patients with psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA). PsO and PsA are often accompanied by cardiovascular diseases which are associated with both chronic systemic Th1-Th17-mediated inflammation and metabolic changes in this group of patients. Currently, data show high rates of HTN in PsO, however, the pathophysiological relationship of these pathologies has not been fully determined. HTN development in PsO and PsA is mediated by many factors. Firstly, metabolism disorders including hyperuricemia, hyperglycemia, dyslipidemia can play a role. Moreover, PsO and PsA often cause stress and depression predisposing to smoking, alcohol consumption, hypodynamia, which are modifiable cardiovascular risk factors. Also, the medications for skin lesions and joint inflammation can lead to high blood pressure. In conclusion, there is no reason to avoid the use of certain antihypertensive drugs in PsO and PsA. Cardiovascular pathology significantly affects the quality of life, social adaptation, and the treatment opportunities of PsO and PsA.

Key words: hypertension, psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity

For citation: Shishkin AN, Nikolaeva AA. Hypertension in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):6–16. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-6-16

Псориаз (ПсО) — это хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением кожи и ногтей, характеризующееся гиперпролиферацией, нарушением дифференцировки кератиноцитов, прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани и изменением иммуногенеза. По данным различных авторов, популяционная частота заболевания составляет 57,6–60,4 случаев на 100 000 населения. Примерно у каждого третьего больного с кожным ПсО развивается псориатический артрит (ПсА) [1–3].

ПсА — заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с ПсО, сопровождающееся развитием периферического артрита, энтезита, дактилита и спондилита. У 95% больных ПсА наблюдается поражение периферических суставов, у остальных 5% — патологический процесс ограни-

чивается только суставами позвоночника. Для ПсА характерны многочисленные системные проявления и метаболические изменения, встречающиеся у данных больных значительно чаще, чем в общей популяции [4]. При ПсА отмечаются выраженные нарушения всех видов обмена веществ, что в совокупности приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа [5–8]. Среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов пациенты с ПсА показали наиболее высокую частоту ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемии и метаболического синдрома (МС) [9]. Сопутствующая кардиоваскулярная патология оказывает серьезное влияние на качество, продолжительность жизни, трудоспособность и социальную адаптацию больных

ПсО и ПсА, а также на выбор терапии, что подчеркивает значимость рассматриваемой проблемы [10].

С целью всестороннего изучения вопроса профилактики, течения и коррекции АГ у пациентов с ПсО и ПсА нами был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary за период 2010–2021 годов по ключевым словам “arterial hypertension”, “psoriasis”, “psoriatic arthritis”, “comorbidity”. В анализ был включен 51 источник, в том числе оригинальные исследования и обзоры литературы.

Очевидно, что сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с аутоиммунными заболеваниями продолжает привлекать внимание врачей и исследователей. В целом кардиоваскулярная патология наблюдается у 70–80 % больных с ревматоидным артритом (РА), аксиальным спондилоартритом, ПсА и системной красной волчанкой. У пациентов с данными заболеваниями распространенность АГ и ишемической болезни сердца варьирует в пределах от 26–36 % до 7–13 % соответственно [11]. Если рассматривать отдельно пациентов с ПсА, то, по данным метаанализа, выполненного на основании 11 крупных исследований, риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у них выше по сравнению с общей популяцией на 43 % и 22 % соответственно [12].

В одном из исследований было показано, что у больных ПсА по сравнению с группой пациентов с ПсО без артрита распространенность АГ, ожирения, гиперлипидемии и СД 2-го типа значительно выше [13]. Интересной находкой стало выявление в крови пациентов с ПсА повышенного уровня NT-проBNP (N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа) — биомаркера, ассоциированного с увеличением риска кардиоваскулярной смертности, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, однако клиническая значимость данного явления до сих пор не определена [14].

ПсО — доказанный фактор риска сердечно-сосудистых событий. W. H. Boehncke и соавторы (2011) [15] в процессе изучения связи ПсО с кардиоваскулярной патологией создали модель псориаптического марша. Согласно этой модели, системное воспаление при ПсО приводит к инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к развитию атеросклероза; данные процессы на уровне коронарных, каротидных и церебральных артерий ведут соответственно к инфарктам и инсультам.

На ассоциацию сердечно-сосудистых заболеваний с ПсО и ПсА может влиять множество факторов, включая генетические особенности, в том числе определяющие Т-хелперные Th1- и Th17-пути, активность нейтрофилов, развитие эндотелиальной

дисфункции, варианты ангиогенеза и особенности метаболизма жировой ткани. Генетический анализ позволил установить связь аллелей HLA-B*13:02 и HLA-C*06:02 с более тяжелым течением атеросклероза у пациентов с ПсА и ПсО на протяжении всего времени наблюдения, в том числе и после коррекции сердечно-сосудистых факторов риска. N. Eiris и соавторы (2012) [16] при анализе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) обнаружили связь генотипов IL12B rs6887695-CC, IL12B rs3212227-CC и IL23R rs2201841-GG с ПсО и СД 2-го типа. Интересно, что как тяжесть ПсО, так и степень сосудистого воспаления ассоциированы с белковыми молекулами S100A8/A9, относящимися к молекулярному паттерну, связанному с повреждением (DAMP) [17].

Стоит отметить, что в крови больных ПсО повышен уровень лептина, причем концентрация данного адипокина коррелирует с тяжестью ПсО [18]. Лептин и резистин активируют экспрессию MCP-1, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа, TNF-α). Данные провоспалительные цитокины, вызывая миграцию моноцитов и активацию макрофагов в сосудистой стенке, играют роль проатерогенных молекул [19]. Более того, адипокины посредством влияния на капиллярный рекрутмент могут нарушать воздействие инсулина на сосуды [20].

Существует мнение, что в патогенезе ПсО и кардиометаболических расстройств имеет значение взаимодействие нейтрофилов с нейтрофил-ассоциированными протеинами [17]. В поврежденной коже больных ПсО протекает нетоз — программируемая гибель нейтрофилов. Нетоз, играющий важную роль в антимикробной защите, в данном случае может выступать в качестве источника аутоантигена, связанного с развитием аутоиммунных процессов. Относительно воздействия нетоза на сердечно-сосудистую систему стоит отметить, что он может напрямую приводить к эндотелиальной дисфункции и разрыву атеросклеротических бляшек в каротидных артериях [21].

В 2006 году крупное популяционное исследование J. M. Gelfand и соавторов продемонстрировало, что тяжелый ПсО является независимым фактором риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) [22]. Результаты проспективного анализа базы данных United Kingdom General Practice Research Database показали, что частота ОИМ на 1 000 населения в год составляет 3,58 в группе здоровых людей, 4,04 у пациентов с легким течением ПсО и 5,13 у пациентов с тяжелым ПсО. Более того, было установлено, что у молодых пациентов с тяжелым ПсО риск ОИМ выше по сравнению с более взрослыми пациента-

ми. Так, относительный риск ОИМ для 30-летних пациентов с легким ПсО составил 1,25, а для пациентов с тяжелым ПсО — 3,1, в то время как относительный риск ОИМ для 60-летнего пациента составил 1,08 и 1,36 при легкой и тяжелой форме ПсО соответственно [22].

Одним из главных факторов риска ОИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, заболеваний периферических артерий и сердечно-сосудистой смерти является АГ. На данный момент в литературе встречаются данные, свидетельствующие о повышенной частоте АГ у лиц с ПсО, однако патофизиологические механизмы, которые объяснили бы взаимосвязь ПсО и АГ, до конца неясны. До сих пор остается дискуссионным вопрос о возможной связи ПсО с повышенным уровнем эндотелина-1, дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы, оксидативным стрессом [23]. Существуют научные работы, в которых показано увеличение частоты АГ при ПсО. В частности, A. D. Cohen и соавторы (2010) [24] выявили повышенную частоту АГ у пациентов с ПсО (38,8 %) по сравнению с группой контроля (29,1 %); связь АГ с ПсО наблюдалась и в мультивариативном анализе, где учитывались возраст, пол, курение, ожирение, СД и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). M. Augustin и соавторы (2010) [25], изучая базу данных в Германии, включающую 33 981 пациентов с ПсО, также установили, что АГ чаще встречается при ПсО (35,6 %), чем в группе контроля (20,6 %). Более того, систематический обзор и метаанализ, проведенный A. W. Armstrong и соавторами (2013) [26], также продемонстрировали ассоциацию повышенного риска АГ у пациентов с ПсО. Было показано, что отношение шансов АГ среди пациентов с ПсО составляло 1,58 по сравнению с контрольной группой. Также была выявлена связь между АГ и степенью тяжести ПсО: при легком течении ПсО отношение риска АГ составляло 1,3, а при тяжелом — 1,49 по сравнению с группой контроля.

На развитие АГ при ПсО и ПсА оказывает влияние множество факторов. Во-первых, само наличие псориаса негативно влияет на психологическое состояние пациента и, как следствие, снижает его приверженность к здоровому образу жизни [23]: наблюдается склонность к курению, потреблению алкоголя, дефициту физической активности (модифицируемые факторы риска АГ). Более того, препараты, применяемые для лечения кожных проявлений и воспалительных изменений в суставах, в частности НПВП, циклоспорин и глицирризиновая кислота, могут вызывать повышение уровня артериального давления (АД).

Системное воспаление при ПсА сопровождается повышением в крови концентрации С-реактивного белка, ФНО-альфа, неоптерина, молекул клеточной адгезии, иммунных комплексов, аутоантител к компонентам эндотелиальных клеток, изменением в подтипах Т-лимфоцитов и гипергомоцистеинемией, что способствует развитию оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. С-реактивный белок — независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии. Он способствует снижению экспрессии синтазы оксида азота (NO-синтазы) и простациклин-синтазы, стимулирует захват липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами, повышает экспрессию молекул эндотелиальной клеточной адгезии [27]. Однако, по мнению некоторых авторов, клиническая значимость С-реактивного белка в оценке течения сердечно-сосудистой патологии остается под вопросом у пациентов с предшествующими системными воспалительными заболеваниями, в том числе с ПсО [28].

Недавние публикации продемонстрировали, что такие показатели стандартного клинического анализа крови, как средний объем тромбоцитов (MPV) и ширина распределения красных клеток (RDW), могут рассматриваться в качестве предикторов повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. На RDW и MPV влияют состояние микрососудистой системы, работа красного костного мозга и нейрогуморальная/нейроэндокринная дисфункция. Активация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла, наблюдаемая при ПсО или сердечно-сосудистых заболеваниях, приводит к высвобождению интерлейкина-6 (IL-6), который может циркулировать в красном костном мозге и воздействовать на эритропоэз. Нарушение цитокиновой среды красного костного мозга влияет как на активность медиаторов воспаления, так и на функции факторов роста, что может приводить к усилению стимуляции предшественников эритроцитов, а также к снижению индуцированной эритропоэтином дифференцировки эритроцитов. При ПсО и ПсА в крови выявляются многочисленные провоспалительные цитокины, что дает основания для наблюдения изменений RDW в данной группе. Как выяснилось, пациенты с ПсА и ПсО и увеличением RDW действительно имели еще более высокий риск ОИМ, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности по сравнению с группой здоровых лиц с повышенным RDW. У пациентов с ПсО и повышенным RDW риск ОИМ, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности оказался выше, чем при ПсО и нормальных/пониженных значениях RDW. Аналогичные изменения отмечались при ПсА. Использование RDW или MPV для оценки прогноза

сердечно-сосудистых заболеваний остается предметом исследования, и вопрос о том, как лучше всего интерпретировать данные показатели в повседневной практике, требует дальнейшего изучения [29].

Относительно липидного обмена при ПсО в литературе встречаются некоторые разногласия. Значимую взаимосвязь ПсО с дислипидемией смогли показать не все исследователи. Однако в работе J. A. Кауе и соавторов (2008) [30] продемонстрировано, что пациенты с ПсО имеют более высокий риск гиперлипидемии, чем контрольная группа. В обзоре С. Ма и соавторов (2013) [31] показано, что у пациентов с легким или среднетяжелым течением ПсО отношение рисков дислипидемии варьирует от 1,10 до 3,38, а у пациентов с тяжелым ПсО — в пределах 1,36–5,55. Обращает на себя внимание, что распространенность и выраженность кожных изменений при ПсО значительного влияния на липидный обмен не оказывают. Изучение липидного обмена при ПсА показало, что у таких больных наиболее часто встречается комбинированная гиперлипидемия, выражающаяся в повышении общего холестерина, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов [32]. S. M. Jones и соавторы (2000) выявили у пациентов с ПсА значительное повышение концентрации ЛПНП, причем особенно высокие значения наблюдалось при умеренной и высокой активности заболевания [33]; G. M. Alenius и соавторы (1998) также наблюдали гиперлипидемию у больных ПсА, которая коррелировала с активностью болезни и числом воспаленных суставов [34]. Уровень ЛПНП был повышен у всех больных ПсА и в наибольшей степени — в группе пациентов с активным периферическим артритом. В то же время уровень липопротеинов высокой плотности оказался сниженным у всех пациентов, особенно у женщин, что повлияло и на уменьшение концентрации общего холестерина. Выявленные обратные взаимосвязи между уровнем общего холестерина, ЛПНП и фибринолитической активностью плазмы крови отражают неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у больных ПсА вследствие повышения риска тромбогенных осложнений [32].

По данным O. Kimhi и соавторов (2007), у пациентов с ПсА толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий больше, чем у здоровых людей [35]. C. Gonsales-Junati и соавторы (2007) показали, что у лиц с ПсА без кардиоваскулярных факторов риска и уже установленных сердечно-сосудистых заболеваний имела место высокая распространенность субклинического атеросклероза в виде увеличения комплекса интима-медиа каротидных артерий [36]. Более того, субклинический атеросклероз коррелирует с длительностью суставного поражения,

тяжестью кожного процесса и повышенным уровнем маркеров воспаления. Выраженность атеросклероза больше у пациентов с ПсА, чем у пациентов, имеющих только ПсО, независимо от традиционных факторов риска [37].

Как свидетельствуют результаты клинических и экспериментальных исследований, существует непосредственная взаимосвязь морфологических и функциональных нарушений в почках при хронических нефропатиях с повышением АД. Появляются новые доказательства того, что при ПсО и ПсА иммунологические механизмы, такие как хроническая активация Т-клеток и повышенные уровни в крови иммунных комплексов и цитокинов, вызывают повреждение почечных клубочков. В работе A. Khan и соавторов (2017) у пациентов с ПсО наблюдались такие изменения в почках, как IgA-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз и мембранозная нефропатия. В том же исследовании было показано, что пациенты с ПсА чаще страдают дисфункцией почек, чем пациенты с ПсО без сопутствующего заболевания суставов; так, например, у пациентов с ПсА клинически значимая протеинурия (более 500 мг белка в 24-часовом образце мочи) встречалась чаще, чем при ПсО и в группе контроля [38]. В то же время длительно существующая некомпенсированная АГ сама по себе вызывает повреждение почечной паренхимы. Кроме того, как было сказано ранее, АГ, ПсО и ПсА сочетаются с различными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений — ожирением, дислипидемией, СД, которые также могут способствовать развитию и прогрессированию гипертонического нефроангиосклероза [39].

Мочевая кислота считается независимым фактором риска развития широкого спектра микро- и макрососудистой патологии, в том числе АГ. По мнению ряда экспертов, в основе связи гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежит проокислительный эффект мочевой кислоты. Повышение активности фермента ксантиноксидазы сопровождается образованием активных форм кислорода, что может стать триггером эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь способствует развитию АГ.

Более того, увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови ингибирует высвобождение эндотелиального оксида азота. Также гиперурикемия посредством индукции пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, воспалительных процессов, окислительного стресса повышает локальную активность ренин-ангиотензиновой системы. Все это в совокупности приводит к почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных

артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [40]. При ПсО и ПсА прямое воздействие гиперурикемии является вероятным механизмом повреждения почечных канальцев. Следует отметить, однако, что в исследовании А. Khan и соавторов (2017) при выполнении биопсии почек пациентам с ПсО и клинически значимой протеинурией ни у одного из них не было выявлено гистологически подтвержденного некроза почечных канальцев [38].

Повышенный уровень мочевой кислоты достаточно часто наблюдается у пациентов с ПсА, особенно при длительном течении заболевания [41–43]. До сих пор остается неясным, ассоциирована ли гиперурикемия у пациентов с ПсО и ПсА в большей степени с увеличением синтеза пуринов на фоне ускоренного жизненного цикла эпидермальных клеток кожи или связана с сопутствующей патологией, в частности с МС. Почти у 1/3 пациентов с ПсА выявляется гиперурикемия, и у 1/2 из них она носит персистирующий характер, однако лишь у небольшой части пациентов развивается подагра. Распространенность асимптомной гиперурикемии в общей популяции составляет 2–13 %, в то время как среди пациентов с ПсА она наблюдается в 3 раза чаще [41]. В ежедневной практике сложно отличить ПсА с гиперурикемией и подагрический артрит с ПсО. Некоторые общие патогенетические особенности позволяют предположить более тесную взаимосвязь этих заболеваний, чем сосуществование. В настоящий момент их можно рассматривать как перекрестный синдром (overlap) на границе воспалительных и метаболических изменений в суставах [44].

Относительно клинического течения АГ у пациентов с ПсО стоит упомянуть исследование J. Takeshita и соавторов (2017), в котором была выявлена ассоциация ПсО с отсутствием контроля над уровнем АД [45]. В некоторых случаях лабильность АД при ПсО и ПсА связана с терапией основного заболевания. Так, например, НПВП, циклоспорин могут вызывать развитие или усугубление имеющейся АГ [26]. Риск повышения АД также важно учитывать при назначении ингибиторов ФНО-альфа. Метаанализ, включавший 11 рандомизированных клинических исследований, показал связь терапии ингибиторами ФНО-альфа с риском развития АГ [46]. Однако в исследовании С. Grossman и соавторов (2017) у больных ПсА и РА через 3 месяца терапии ингибиторами ФНО-альфа показатели АД по данным суточного мониторинга не изменялись [47]. Интерес представляют опубликованные работы, в которых отмечено позитивное влияние ингибиторов ФНО-альфа на уровень АД. А. Sandoo и соавторы (2011) обнаружили снижение показате-

лей АД у больных РА уже через 2 недели от начала терапии ингибиторами ФНО-альфа, сохранявшееся спустя 12 недель [48]. Таким образом, изучение возможного кардиопротективного и побочного действия ингибиторов ФНО-альфа у больных ПсА является актуальной проблемой.

Немедикаментозные методы лечения играют немаловажную роль в контроле над течением АГ, в том числе у пациентов с ПсО и ПсА. Мероприятия по изменению образа жизни способствуют снижению АД, уменьшению потребности в антигипертензивной терапии, повышению ее эффективности, а также помогают в коррекции факторов риска и, таким образом, являются компонентом первичной профилактики АГ [49].

Как известно, пациентам с АГ рекомендуется ограничение количества соли в суточном рационе до 5 г, что приводит к снижению АД на 4–5 мм рт. ст. Избыточное потребление соли может быть неблагоприятным в отношении развития рефрактерной АГ. Влияние снижения потребления натрия особенно выражено у пациентов с СД, МС, хронической болезнью почек и у лиц пожилого возраста. С учетом того, что при ПсО и ПсА СД и МС встречаются достаточно часто, данная рекомендация для этих пациентов является актуальной [49].

С целью улучшения контроля над АГ необходимо ограничить употребление алкоголя до 14 Ед/нед для мужчин и до 8 Ед/нед для женщин. В исследовании G. F. Fragoulis и соавторов (2020) показано, что при ПсА по сравнению с СД и РА чаще наблюдается депрессия [50], что следует принимать во внимание, так как стойкая гипотимия предрасполагает к злоупотреблению алкоголем.

Для коррекции метаболических показателей требуется достаточное (не менее 500–600 г/сут) потребление овощей и свежих фруктов, особенно с высоким содержанием калия (диета типа DASH), рыбы (не реже 2 раз в неделю), орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой жирности. Более того, необходимо уменьшить потребление жиров животного происхождения, мяса [51]. Накапливается все больше доказательств того, что компоненты питания могут активировать иммунную систему и приводить к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Жирные кислоты, как макроэлементы, являются ключевым звеном в иммуномодуляции. N-полиненасыщенные жирные кислоты имеют наиболее выраженный эффект в этом отношении, в то время как полифенолы и каротиноиды, вероятно, оказывают хорошее антиоксидантное воздействие.

Приводящее к снижению массы тела соблюдение диетических рекомендаций, например, без-

глютеновой диеты или средиземноморской диеты, потенциально может улучшать течение ПсО и ответ на медикаментозную терапию [52]. В исследовании F. Caso и соавторов (2020) низкая приверженность пациентов к средиземноморской диете была ассоциирована с более высокими показателями активности по DAPSA, что указывает на возможный противовоспалительный эффект данной диеты [53].

Важную роль в поддержании нормального АД играют адекватный контроль массы тела, сохранение индекса массы тела в пределах 20–25 кг/м. Уменьшение массы тела на 5–10% от исходной величины у пациентов с ожирением приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [49]. Благоприятное влияние уменьшения массы тела у пациентов с ПсА на степень активности артрита и, таким образом, на сердечно-сосудистые риски было отмечено в исследовании J. M. Weijers и соавторов (2021) [54]. Известно, что при ПсА индекс массы тела ассоциирован с активностью заболевания. Было показано, что у больных ПсА и РА снижение массы тела более чем на 10% приводило к уменьшению медианы DAS28 до 0,9. Данные изменения способствовали увеличению доли пациентов, которым удалось достичь ремиссии заболевания, с 6 до 63%, причем указанный результат в 87% случаев наблюдался без интенсификации медикаментозной терапии. В исследовании M. L. M. Mulder и соавторов (2021) [55] была обнаружена связь избыточной массы тела у женщин с более высокой активностью ПсА; интересно отметить, что данной ассоциации в группе мужчин выявлено не было. Таким образом, снижение массы тела у пациентов с ПсА не только оказывает положительное воздействие на уровень АД, но и улучшает исходы основного заболевания. Следовательно, контроль массы тела следует включить в стратегию ведения таких пациентов [56].

С учетом доказанного положительного влияния на сердечно-сосудистую смертность пациентам с АГ рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю), в том числе ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, плавание, фитнес [49]. Несмотря на то, что большое количество исследований оценивало роль физических упражнений при воспалительных артропатиях, в том числе при СпА и РА, данные о влиянии физической активности на пациентов с ПсА до сих пор ограничены. Однако в литературе есть сообщения о потенциальной пользе физических нагрузок на течение ПсА, а именно о положительном их влиянии на активность заболевания, улучшении контроля над болевым синдромом, повышении качества жизни

в целом [57]. Низкоинтенсивные упражнения, такие как йога, плавание, для пациентов с ПсА предпочтительнее, чем высокоинтенсивные (бег) [58]. Согласно результатам норвежского исследования, низкий уровень физической активности был ассоциирован с несколько повышенным риском развития ПсА по сравнению с высоким уровнем [59]. Более того, физическая активность влияла на модификацию таких факторов риска, как повышенная масса тела и ожирение. Таким образом, физические упражнения не только уменьшают тяжесть ПсА, но и положительно влияют на коморбидные состояния. Несмотря на то, что стандартизованные протоколы пока не разработаны, расширение традиционных программ упражнений, включение аэробных, кардиореспираторных нагрузок и программ обучения может улучшить клинические исходы у пациентов с ПсА и АГ. В связи с вышесказанным требуются дальнейшие исследования для оценки эффективности упражнений и реабилитационных мероприятий [57].

В целом пациентам с АГ в связи с доказанным негативным эффектом курения на уровень смертности рекомендуются прекращение курения, обращение к программам по отказу от курения и психологической поддержке [49]. С другой стороны, получены неоднозначные данные в отношении влияния курения на развитие ПсА у пациентов с ПсО [60]. Проведенный метаанализ показал, что курение повышает риск возникновения ПсО в общей популяции, но в то же время снижает риск развития ПсА в группе больных ПсО [61]. В большом когортном репрезентативном исследовании в Великобритании была выявлена ассоциация курения с развитием ПсА в общей популяции при снижении риска развития ПсА у пациентов с ПсО [62]. Данный феномен рассматривается как «парадокс курения» (“smoking paradox”) [63]. Несмотря на это явление, врачи должны внимательно относиться к курению у пациентов с ПсО и ПсА, так как оно может снижать ответ на терапию и приверженность к ней [63, 64].

Хроническое нарушение сна может привести к широкому спектру негативных последствий, включая кардиоваскулярные заболевания, АГ, ожирение, СД 2-го типа, депрессию. Было показано, что проблемы со сном ассоциированы с ПсА. Следовательно, необходимо оценивать качество и количество сна у пациентов с ПсА для более эффективного лечения и профилактики коморбидных заболеваний [65].

Таким образом, нефармакологические методы лечения (диета, ограничение приема алкоголя, физические упражнения, контроль массы тела) могут улучшать как течение ПсО и ПсА, так и коморбидных состояний, в частности АГ.

Одними из наиболее часто назначаемых препаратов при патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе при АГ, остаются бета-блокаторы. Известно, что кератиноциты обладают адренергическими рецепторами $\beta 2$ -подтипа [66]. Их плотность наиболее высока в клетках базального слоя и уменьшается по направлению к поверхностным слоям [67]. В дерматологии интерес к бета-блокаторам начал возрастать после открытия терапевтических эффектов данной группы препаратов в отношении гемангиом, их потенциального положительного влияния на течение саркомы Капоши, меланомы, пиогенной гранулемы и реже пемфигоида [68]. Однако бета-блокаторы обладают и рядом неблагоприятных дерматологических эффектов, а именно — они могут вызывать контактный дерматит, алопецию, гипергидроз и витилиго [69]. Также в литературе встречаются сообщения о том, что бета-блокаторы могут выступать в роли триггера Пс О. Биопсия участков кожи с изменениями, вызванными данной группой препаратов, показала повышенную дегрануляцию нейтрофилов в дерме. Более того, прием неселективных бета-блокаторов ассоциирован с избыточным высвобождением протеолитических ферментов макрофагами [70]. В то же время обнаружено, что высокоселективный $\beta 1$ -блокатор небиволол уменьшает экспрессию провоспалительных генов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки; таким образом, он может препятствовать развитию воспалительных сосудистых реакций в коже [71].

Неоднократно поступали сообщения об ухудшении течения ПсО на фоне применения бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Однако популяционное исследование в Великобритании не показало взаимосвязи приема бета-блокаторов с течением Пс О. S. Wu и соавторы (2014) [72] выявили ухудшение течения ПсО только в случаях, когда бета-блокаторы использовались более 6 лет, в связи с чем авторами был сделан вывод о том, что длительное регулярное использование бета-блокаторов является возможным фактором риска развития Пс О. Суммируя результаты различных исследований, можно сделать вывод о том, что нет оснований избегать применения определенных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с ПсО и Пс А.

Как АГ, так и ПсО, ПсА являются хроническими заболеваниями, серьезно влияющими на качество жизни. Пациенты с ПсО и ПсА обязательно должны проходить скрининг на наличие АГ и факторов риска ее развития [73]. В случае выявления патологических изменений необходимы их грамотная терапевтическая коррекция и последующий динамический контроль за пациентом. Для понимания

патофизиологической взаимосвязи между данными нозологиями с целью повышения качества диагностики и успешности проводимой терапии требуются дальнейшие клинические исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Агафонова Е. М., Клюквина Н. Г., Урумова М. М. Сочетание системной красной волчанки и псориатического артрита: данные литературы и описание случая. Современная ревматология. 2018;12(4):123–128. doi:10.14412/1996-7012-2018-4-123-128 [Agafonova EM, Klyukvina NG, Urumova MM. Coexistence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and case description. Modern rheumatology. 2018;12(4):123–128. doi:10.14412/1996-7012-2018-4-123-128. In Russian].
2. Барило А. А., Смирнова С. В., Смольникова М. В. Показатели иммунитета у больных псориатическим артритом в зависимости от возраста. Медицинская иммунология. 2019;21(1):69–76. doi:10.15789/1563-0625-2019-1-69-76 [Barilo AA, Smirnova SV, Smolnikova MV. Immunity parameters in patients with psoriatic arthritis depending on age. Medical immunology (Russia). 2019;21(1):69–76. doi:10.15789/1563-0625-2019-1-69-76. In Russian].
3. Торшина И. Е., Зирчик А. А., Гельт Т. Д. Значение ониходистрофии в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом. Трудный пациент. 2017;15(6–7):28–30. [Torshina IE, Zirchik AA, Gelt TD. Significance of onychodystrophy in predicting cardiovascular diseases in patients with psoriasis. Difficult patient. 2017;15(6–7):28–30. In Russian].
4. Паньшина Н. Н., Шилова Л. Н. Клинические особенности метаболического синдрома у больных псориатическим артритом. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2017;31–33. [Panshina NN, Shilova LN. Clinical features of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. Volgograd Scientific Medical Journal. 2017;31–33. In Russian].
5. Favarato MH, Mease P, Gonçalves CR, Goncalves SC, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(2):182–187.
6. Almodovar R, Zarco P, Oton T, Carmona L. Effect of weight loss on activity in psoriatic arthritis: a systematic review. Reumatol Clin. 2018;14(4):207–210. doi:10.1016/j.reuma.2017.01.010
7. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, Hedberg M, Jacobsson L, Forsblad-d'Elia H. et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):17. doi:10.1186/s13075-019-1810-5
8. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. Rheumatol Ther. 2016;3(1):91–102. doi:10.1007/s40744-016-0029-z
9. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:195–202. doi:10.1002/acr.20363
10. Баткаева Н. В., Баткаев Э. А., Гитинова М. М., Маляренко Е. Н., Головинов А. И. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и среднетя-

- желыми формами псориаза. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018;22(1):92–99. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101 [Batkaeva NV, Batkaev EA, Gitinova MM, Malyarenko EN, Golovinov AI. Features of cardiovascular diseases in patients with severe and moderate forms of psoriasis. Bulletin of RUDN University. Series: Medicine. 2018;22(1):92–99. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101. In Russian].
11. Krüger K. Therapie kardiovaskulärer risikofaktoren [Treatment of cardiovascular risk factors]. *Z Rheumatol.* 2016; 75(2):173–180; quiz 181–182. German. doi:10.1007/s00393-016-0064-8. [Erratum in: *Z Rheumatol.* 2016 Jun;75(5):489].
 12. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(1):67–74. doi:10.1002/acr.22926
 13. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2011;63:1729–1735. doi:10.1002/acr.20627
 14. Pietrzak A, Bartosinska J, Blaszczyk R, Chodorowska G, Brzozowski W, Hercogova J et al. Increased serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a possible biomarker of cardiovascular risk in psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015;29:1010–1014. doi:10.1111/jdv.12528
 15. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303–307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
 16. Eiris N, Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Gomez J, Alvarez V, Morales B et al. Resequencing of the IL12B gene in psoriasis patients with the rs6887695/rs3212227 risk genotypes. *Cytokine.* 2012;60:27–29. doi:10.1016/j.cyt.2012.05.030
 17. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T et al. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:2667–2676. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306460
 18. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008;159:820–826. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08742.x
 19. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11:85. doi:10.1038/nri2921
 20. Queiroz M, Sena CM. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease. *Ageing Res. Rev.* 2020;59:101040. doi:10.1016/j.arr.2020.101040
 21. Quillard T, Araujo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR 2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: Implications for superficial erosion. *Eur. Heart J.* 2015;36:1394–1404. doi:10.1093/eurheartj/ehv044
 22. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2006;296:1735–1741. doi:10.1001/jama.296.14.1735
 23. Duan X, Junbo L, Yunzhu M, Ting L, Yujuan C, Ruichao Yu et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19303. doi:10.1097/MD.00000000000019303
 24. Cohen AD, Weitzman D, Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1):23–26. doi:10.2340/00015555-0741
 25. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147–151. doi:10.2340/00015555-0770
 26. Armstrong AW, Caitlin HT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433–443. doi:10.1097/HJH.0b013e32835bce1
 27. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J* 2015;67:89–97. doi.org/10.1016/j.ehj.2014.11.005
 28. Staniak HL, Bittencourt MS, de Souza Santos I. Association between psoriasis and coronary calcium score. *Atherosclerosis* 2014;237:847–852. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.004
 29. Conic R, Damiani G, Schrom KP, Ramser AE, Zheng C, Xu R et al. Psoriasis and psoriatic arthritis cardiovascular disease endotypes identified by red blood cell distribution width and mean platelet volume. *J Clin Med.* 2020;9(1):186. doi:10.3390/jcm9010186
 30. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2008;159:895–902. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08707.x
 31. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):486–495. doi:10.1111/bjd.12101
 32. Ребров А. П., Гайдукова И. З. Особенности дислипидемии при псориазическом артрите: взаимосвязь с атеросклерозом, факторами сердечно-сосудистого риска и системным воспалением. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010;6(3):592–596. [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Features of dyslipidemia in psoriatic arthritis: relationship with atherosclerosis, cardiovascular risk factors and systemic inflammation. *Saratov Scientific Medical Journal.* 2010;6(3):592–596 In Russian].
 33. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;59(11):904–909. doi:10.1136/ard.59.11.904
 34. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L. Clinical data and lipids in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 1998;25(54):39.
 35. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):203–209. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
 36. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierksen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1074–1080. doi:10.1002/art.22884
 37. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V et al. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:715–720. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201497
 38. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic arthritis is an indicator of significant renal damage in patients with psoriasis: an observational and epidemiological study. *Int J Inflamm.* 2017;2017:5217687. doi:10.1155/2017/5217687
 39. Чихладзе Н. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и почки. *Consilium Medicum* 2015;17(10):8–12. [Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and kidneys. *Consilium Medicum* 2015;17(10):8–12 In Russian].
 40. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В., Подзолков Е. И., Ощепкова Е. В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8–21.

- doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686 [Chazova IE, Zhernakova JuV, Kislyak OA, Nedogoda SV, Podzolkov EI, Oshchepkova EV et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular vascular risk. Systemic hypertension. 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. In Russian].
41. AlJohani R, Polachek A, Ye JYe, Chandran V, Gladman DD. Characteristic and outcome of psoriatic arthritis patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2018;45(2):213–217. doi:10.3899/jrheum.170384
 42. Gui XY, Jin HZ, Wang ZJ, Xu TD. Serum uric acid levels and hyperuricemia in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):761–763. doi:10.1590/abd1806-4841.20187547
 43. Yilmaz E, Tamer E, Artuz F, Cakmak SK, Kokturk F. Evaluation of serum uric acid levels in psoriasis vulgaris. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):531–534. doi:10.3906/sag-1512-5
 44. Felten R, Duret P-R, Gottenberg J-E, Spielmann L, Messer L. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: “psout”. *Review Clin Rheumatol*. 2020; 39(5):1405–1413. doi:10.1007/s10067-020-04981-0
 45. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS et al. Psoriasis and comorbid diseases. Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):393–403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065
 46. Zhao Q, Hong D, Zhang Y, Sang Y, Yang Z, Zhang X. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14):e731. doi:10.1097/MD.0000000000000731
 47. Grossman C, Bornstein G, Leibowitz A, Ben-Zvi I, Grossman E. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on ambulatory 24-h blood pressure. *Blood Press*. 2017;26(1):24–29. doi:10.1080/08037051.2016.1183460
 48. Sandoo A, Panoulas VF, Toms TE, Smith JP, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Anti-TNF α therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens*. 2011;25(11):699–702. doi:10.1038/jhh.2011.36
 49. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
 50. Fragoulis GE, Evangelatos G, Tentolouris N, Fragkiadaki K, Panopoulos S, Konstantonis G et al. Higher depression rates and similar cardiovascular comorbidity in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20976975. doi:10.1177/1759720X20976975
 51. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. In Russian].
 52. Katsimbri P, Korakas E, Kountouri A, Ikonomidis I, Tsougos E, Vlachos D et al. The effect of antioxidant and anti-inflammatory capacity of diet on psoriasis and psoriatic arthritis phenotype: nutrition as therapeutic tool? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):157. doi:10.3390/antiox10020157
 53. Caso F, Navarini L, Carubbi F, Picchianti-Diamanti A, Chimenti MS, Tasso M et al. Mediterranean diet and psoriatic arthritis activity: a multicenter cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2020;40(6):951–958. doi:10.1007/s00296-019-04458-7
 54. Weijers JM, Müskens WD, van Riel PLCM. Effect of significant weight loss on disease activity: reason to implement this non-pharmaceutical intervention in daily clinical practice. *RMD Open*. 2021;7(1):e001498. doi:10.1136/rmdopen-2020-001498
 55. Mulder MLM, Wenink MH, Vriezekolk JE. Being overweight is associated with not reaching low disease activity in women but not men with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; keab338. doi: 10.1093/rheumatology/keab338
 56. Valero-Jaimes JA, López-González R, Martín-Martínez MA, García-Gómez C, Sánchez-Alonso F, Sánchez-Costa JT et al. Body mass index and disease activity in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology (Carma) project. *J Clin Med*. 2021;10(3):382. doi:10.3390/jcm10030382
 57. Perrotta FM, Sciriffignano S, Benfaremo D, Ronga M, Luchetti MM, Lubrano E. New insights in physical therapy and rehabilitation in psoriatic arthritis: a review. *Rheumatol Ther*. 2021. doi:10.1007/s40744-021-00298-9
 58. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. doi:10.1002/art.40726
 59. Thomsen RS, Nilsen TIL, Haugeberg G, Gulati AM, Kavanaugh A, Hoff M. Adiposity and physical activity as risk factors for developing psoriatic arthritis: Longitudinal Data From a Population-Based Study in Norway. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(3): 432–441. doi:10.1002/acr.24121
 60. Green A, Shaddick G, Charlton R, Snowball J, Nightingale A, Smith C et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):714–720. doi:10.1111/bjd.18227
 61. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2695–2710. doi:10.1093/rheumatology/keaa179
 62. Nguyen USDT, Zhang Y, Lu N, Louie-Gao Q, Niu J, Ogdie A et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):119–123. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211625
 63. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):41–48. doi:10.1080/1744666X.2019.1543591
 64. Torre-Alonso JC, Carmona L, Moreno M, Galíndez E, Babío J, Zarco P et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1239–1248. doi:10.1007/s00296-017-3702-9
 65. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Weerasinghe T, Beck K, Shankle L et al. Factors influencing sleep difficulty and sleep quantity in the citizen psoriasis cohort. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(3):511–523. doi:10.1007/s13555-019-0306-1
 66. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, Kisacik HL, Korkmaz S. Beta-blocker-induced psoriasis: A rare side effect — a case report. *Angiology*. 2002;53:737–739. doi:10.1177/000331970205300617
 67. O’Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:426–432.
 68. Loftus TJ, Efron PA, Moldawer LL, Mohr AM. β -blockade use for traumatic injuries and immunomodulation: A review of proposed mechanisms and clinical evidence. *Shock*. 2016;46:341–351. doi: 10.1097/SHK.0000000000000636
 69. Tatu AL, Elisei AM, Chioncel V, Miulescu M, Nwabudike LC. Immunologic adverse reactions of β -blockers and the skin (Review). *Exp Ther Med*. 2019;18(2):955–959. doi:10.3892/etm.2019.7504

70. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:32–38.

71. Shaw SM, Coppinger T, Waywell C, Dunne L, Archer LD, Critchley WR et al. The effect of beta-blockers on the adaptive immune system in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2009;27:181–186. doi:10.1111/j.1755–5922.2009.00089.x

72. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):957–963. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9957

73. Шишкин А. Н., Николаева А. А., Смирнова И. О. Псориатический артрит: современное состояние проблемы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2019;14(3):194–203. doi:10.21638/spbu11.2019.302 [Shishkin AN, Nikolaeva AA, Smirnova IO. Psoriatic arthritis: current state of the problem. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine.* 2019;14(3):194–203. doi:10.21638/spbu11.2019.302. In Russian].

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Николаева Алина Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, ORCID: 0000–0002–6625–9010, e-mail: alina327k@rambler.ru.

Author information

Alexander N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, St. Petersburg State University, ORCID: 0000–0001–5111–2131, e-mail: alexshishkin@bk.ru;

Alina A. Nikolaeva, MD, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, St. Petersburg State University, ORCID: 0000–0002–6625–9010, e-mail: alina327k@rambler.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:615.225.03

Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла

С. В. Поветкин, А. А. Корнилов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:

Корнилов Арсен Александрович,
ФГБОУ ВО «Курский ГМУ»
Минздрава России,
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск,
Россия, 305041.
E-mail: drarsmen@mail.ru

Статья поступила в редакцию
18.03.22. и принята к печати 08.04.22.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ современных данных об артериальной гипертензии (АГ) как ведущем факторе риска преждевременной смерти. Приводятся сведения, указывающие на недостижение целевых уровней артериального давления у значимого числа лиц в человеческой популяции. В статье описаны возможности фармакологической коррекции АГ основными классами антигипертензивных лекарственных средств в свете действующих клинических рекомендаций. Представлены преимущества применения фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов как приоритетного подхода в лечении большинства больных гипертонической болезнью. Рассматриваются возможности комплексной оптимизации лечения пациентов с АГ за счет применения тройной ФК антигипертензивных средств, содержащей амлодипин, индапамид и периндоприл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, оптимизация терапии, фармакотерапия

Для цитирования: Поветкин С. В., Корнилов А. А. Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):17–26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26

Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril

S. V. Povetkin, A. A. Kornilov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Arsen A. Kornilov,
Kursk State Medical University,
3 K. Marksa str., Kursk, 305041 Russia.
E-mail: drarsmen@mail.ru

Received 18 March 2022;
accepted 08 April 2022.

Abstract

This article is an analysis of current data on arterial hypertension (HTN) as a leading risk factor for premature death. We discuss the reasons of the failure to achieve target levels of blood pressure, and the available approaches to HTN pharmacological treatment by the main classes of antihypertensive drugs in accordance with current clinical guidelines. We show the advantages of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs and the ways to optimize antihypertensive treatment by administration of a triple FC, containing amlodipine, indapamide and perindopril.

Key words: hypertension, fixed combinations, therapy optimization, pharmacotherapy

For citation: Povetkin SV, Kornilov AA. Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):17–26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26

Распространенность артериальной гипертензии и необходимость ее контроля

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития преждевременной смерти [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения различных стран составляет 30–45 %, при этом отмечается тесная связь между уровнем артериального давления (АД) и риском неблагоприятных исходов [2]. Эксперты считают, что распространенность АГ будет расти, и число больных с данной патологией достигнет 1,5 миллиарда к 2025 году [1, 3].

При этом следует отметить, что достижение целевых уровней АД в европейской популяции остается ниже 50 % от леченых больных [2, 4–8].

Последние данные о мировых тенденциях в распространенности АГ и прогрессе в лечении и контроле с 1990 по 2019 год, основанные на объединенном анализе 1201 популяционно-репрезентативных исследований со 104 миллионами участников, говорят

о том, что число людей в возрасте 30–79 лет с АГ удвоилось с 1990 по 2019 год, с 331 (95 % доверительный интервал (ДИ) 306–359) миллиона женщин и 317 (292–344) миллионов мужчин в 1990 году до 626 (95 % ДИ 584–668) миллионов женщин и 652 (95 % ДИ 604–698) миллионов мужчин в 2019 году, несмотря на стабильную глобальную стандартизованную по возрасту распространенность. Показатели контроля АД среди людей с АГ в 2019 году составили 23 % (95 % ДИ 20–27) для женщин и 18 % (95 % ДИ 16–21) для мужчин [9].

Следовательно, эффективная антигипертензивная фармакотерапия является залогом улучшения прогноза у больных АГ [10]. Данные доказательной медицины демонстрируют преимущества медикаментозной коррекции АГ в отношении предотвращения основных сердечно-сосудистых исходов [7, 11–16]. Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных средств: ин-

гибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы. Основой для их приоритетного использования является способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых событий [17–21].

Однако различные классы отличаются между собой по отдельным исходам [21]. В качестве одной из наиболее распространенных причин, позволяющих объяснить такие отличия, некоторые авторы выделяют влияние антигипертензивных препаратов и их комбинаций на суточный профиль АД, особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных лекарственных средств, обеспечивающие сохранение антигипертензивного эффекта в течение суток при однократном приеме [22, 23].

Адекватное лечение больных АГ обеспечивается не только за счет применения современных классов антигипертензивных препаратов, но и за счет повышения приверженности пациентов к проводимой терапии. Достижение целевого уровня АД не менее чем в 70% случаев, по данным различных исследований, связывают с повышением приверженности к лечению со стороны пациентов [21, 24].

Подходы к комплексной оптимизации терапии больных артериальной гипертензией

Решением проблемы комплексной оптимизации терапии больных АГ, позволяющей достичь целевых уровней АД и сформировать высокую приверженность к фармакотерапии, является применение фиксированных комбинаций (ФК) лекарственных средств. Данный подход имеет также патогенетическое обоснование ввиду того, что эссенциальная АГ является мозаичным заболеванием, в развитии которого участвуют множество факторов, механизмов, систем, детерминирующих инициацию и прогрессирование повышения АД, повреждение органов-мишеней и развитие осложнений. Данная точка зрения имеет доказательную базу, заключающуюся в том, что в ряде крупных исследований у пациентов с АГ была показана возможность достижения стабильного целевого уровня АД только при одновременном назначении как минимум двух или трех антигипертензивных препаратов [25–29].

Согласно Европейским и Российским клиническим руководствам по ведению пациентов с АГ [7, 17], рекомендованными комбинациями уже со стар-та терапии для большинства пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов ≥ 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) остаются сочетания блокаторов ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС (ИАПФ или БРА) с БКК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (ТД), предпочтительно в одной таблетке. Отмечено, что и другие препараты из пяти основных классов могут применяться в комбинациях. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат (рис. 1). В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), БКК с ТД [7, 17].

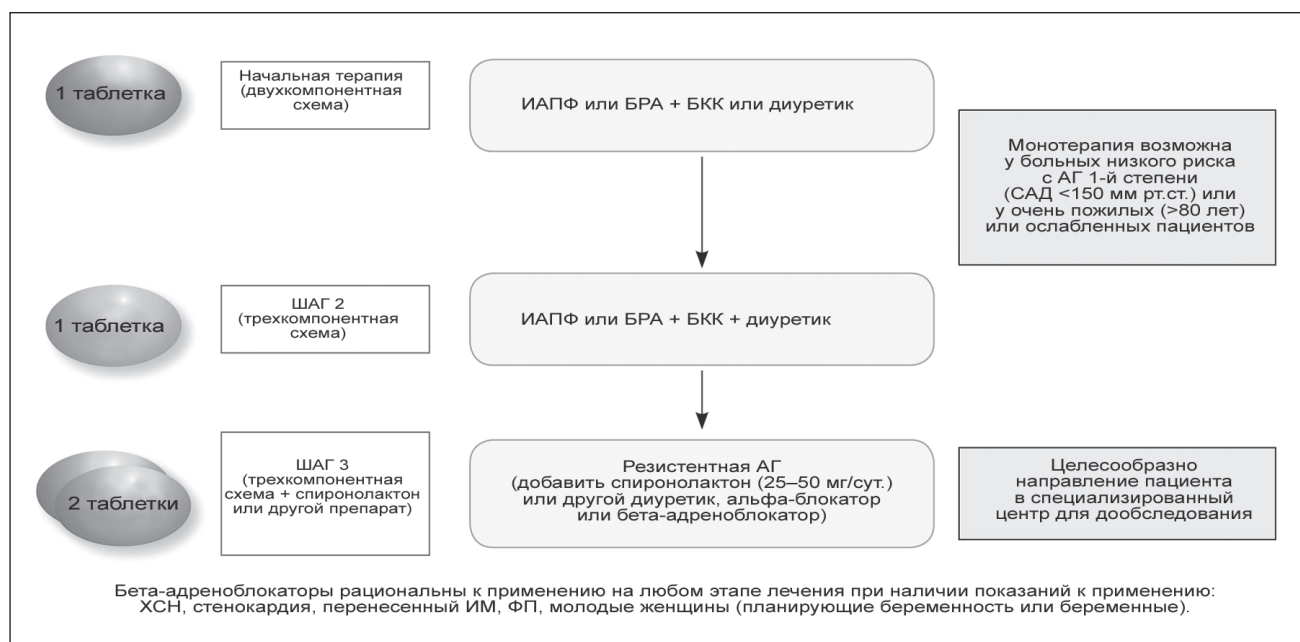
Национальные и зарубежные клинические рекомендации по диагностике и лечению АГ рассматривают ФК антигипертензивных препаратов как приоритетный подход в лечении большинства пациентов с АГ [7, 16, 17, 30, 31]. Существует множество исследований и их метаанализов, которые доказывают повышение приверженности к терапии при применении ФК [32–34].

При этом прослеживается четкая связь между приверженностью к терапии и риском развития осложнений АГ. В связи с этим, несмотря на отсутствие прямых сопоставлений, назначение ФК — как двойных, так и тройных — признано предпочтительным в лечении большинства пациентов с АГ [7, 16, 17, 35].

При рассмотрении результатов клинических исследований, оценивающих значимость различных сочетаний основных классов антигипертензивных средств, существенные доказательства снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений были получены в работах, в которых использовали в качестве компонентов комбинированной терапии блокаторы РААС (ИАПФ или БРА), БКК, ТД. Благоприятное действие указанных классов препаратов обусловлено как основными, так и плеiotропными фармакодинамическими эффектами. В частности, для ИАПФ можно отметить нормализацию эндотелиальной дисфункции; БКК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры сосудистой стенки; индапамид, как представитель ТД, реализует диуретический и вазодилатирующий эффекты, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки, БРА способны улучшать функцию эндотелия, проявлять противовоспалительную активность [36–48].

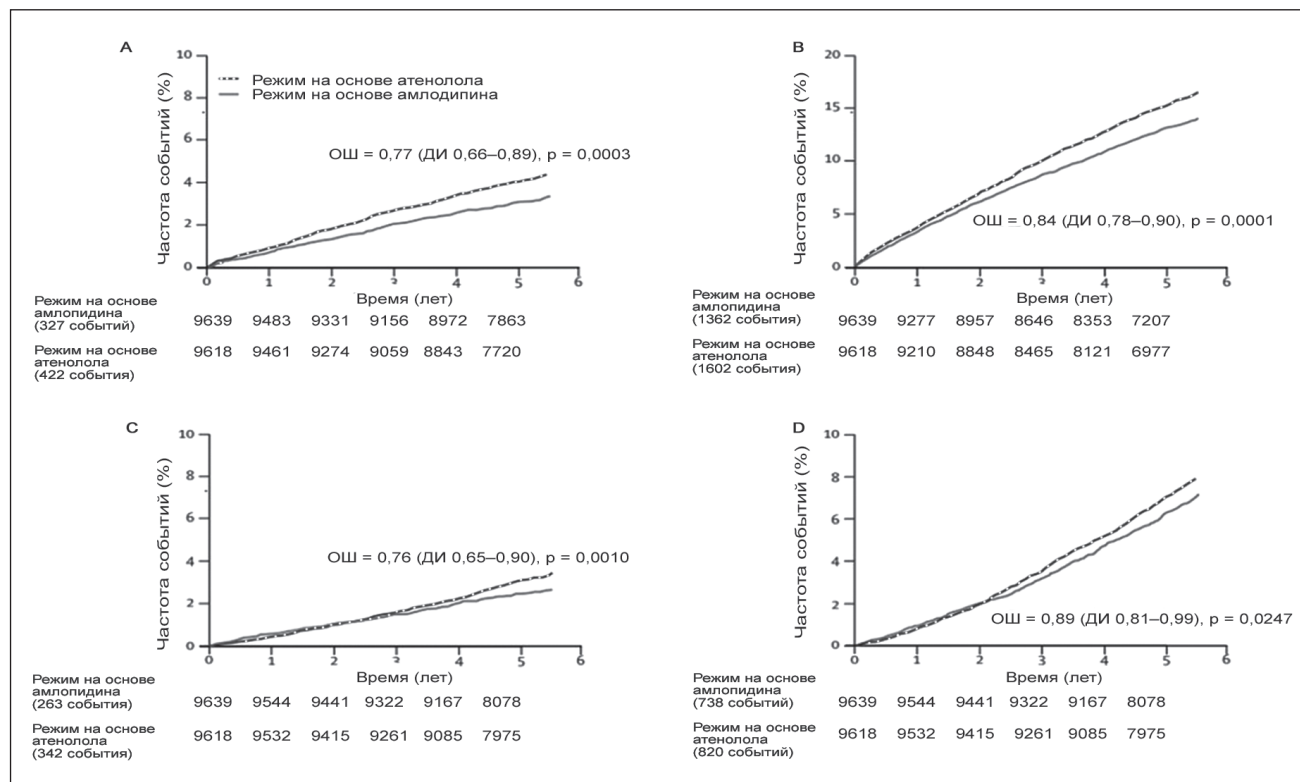
Результаты клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что отдельные препараты, в том числе действующие на РААС, не эквивалентны по своим кардиопротективным свойствам [15]. Совокупность проведенных ранее клинических исследований позволяет выделить в качестве кандидатов для эффективной трехкомпонентной схемы антигипертензивной фармакотерапии сочетание периндоприла, индапамида и амлодипи-

Рисунок 1. Алгоритм лекарственной терапии больных неосложненной артериальной гипертензией.
Адаптировано из [7]



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий.

Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной частоты событий в исследовании ASCOT-BPLA. Адаптировано из B. Dahlöf [26]



Примечание: А — частота смертельного и несмертельного инсульта; В — частота общего числа сердечно-сосудистых событий и процедур; С — частота сердечно-сосудистой смертности; Д — частота смертности от всех причин; ОШ — отношение шансов; ДИ — 95 % доверительный интервал.

на. Данное утверждение базируется на ряде работ, показавших не только выраженную антигипертензивную активность указанных лекарственных препаратов, но и реализацию на фоне их применения кардио- и вазопротективного действия [26, 39, 41, 49–54]. Так, например, результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [55] продемонстрировали, что 3-месячное применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ в рутинной клинической практике сопровождалось снижением систолического АД (САД) с $165,5 \pm 15,3$ до $127,6 \pm 8,5$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — с $96,2 \pm 9,7$ до $78,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Частота достижения клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. составила 87%, амбулаторного АД $< 135/85$ мм рт. ст. — 68,1% соответственно. Оценка приверженности к лечению увеличилась с $2,9 \pm 1,6$ до $5,1 \pm 1,0$ балла ($p < 0,001$).

Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования ASCOT-BPLA продемонстрировали (рис. 2), что антигипертензивный режим, включавший амлодипин с добавлением периндоприла по мере необходимости, по сравнению с атенололом с добавлением бендрофлуметиазида по мере необходимости, приводил к снижению риска фатального и нефатального инсульта (327 против 422; 0,77, 95% ДИ 0,66–0,89, $p = 0,0003$), общее количество сердечно-сосудистых событий и процедур (1362 против 1602; 0,84, 95% ДИ 0,78–0,90, $p < 0,0001$), сердечно-сосудистой смертности (263 против 342; 0,76, 95% ДИ 0,65–0,90, $p = 0,001$) и смертности от всех причин (738 против 820; 0,89, 95% ДИ 0,81–0,99, $p = 0,0247$). Частота развития сахарного диабета была меньше при лечении на основе амлодипина (567 против 799; 0,70, 95% ДИ 0,63–0,78, $p < 0,0001$) [26].

Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом в исследовании PROGRESS [50] приводила к большему снижению АД (на 12/5 мм рт. ст.) и большему снижению риска инсульта (на 43%), чем монотерапия периндоприлом, который снижал АД на 5/3 мм рт. ст. и не приводил к статистически значимому снижению риска инсульта.

Прогностическая значимость суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

При проведении антигипертензивной терапии важным является не только достижение целевого офисного АД, но и полноценная коррекция исходно измененного суточного профиля АД, что определяется с помощью суточного мониторирования АД (СМАД). Методика СМАД имеет ряд определенных преимуществ, к числу которых можно от-

нести: предоставление информации об уровне АД в реальной жизни пациента; возможность оценки уровня АД в течение дневного и ночного периодов; более точную оценку эффекта антигипертензивной терапии [17].

Данные СМАД являются лучшим предиктором поражения органов-мишеней, обусловленного АГ, чем результаты офисных измерений. Доказано, что среднесуточное АД, зарегистрированное амбулаторно, по сравнению с офисными значениями, более тесно взаимосвязано с заболеваемостью и смертностью, а также является более чувствительным предиктором риска сердечно-сосудистых исходов, в частности, фатальных коронарных событий и инсультов [54, 56–61]. Результаты клинических исследований с использованием СМАД показывают, что ночной уровень АД по сравнению с дневным является лучшим предиктором сердечно-сосудистых исходов [60–66]. У пациентов с недостаточным снижением АД или его повышением в ночной период отмечается еще большее повышение риска осложнений [67, 68]. Имеются также доказательства повышения риска и у пациентов с чрезмерным снижением АД в ночное время [69]. Ряд дополнительных параметров, оцениваемых при СМАД, также имеет определенное влияние на прогноз, среди них: суточная вариабельность АД, утренний подъем АД, индекс сглаживания и другое [70–72].

В литературе имеются результаты исследований по комплексной оценке (включающей и данные СМАД) эффективности тройной антигипертензивной терапии с использованием ФК амлодипина, индапамида и периндоприла. Выраженная клиническая эффективность и безопасность указанной комбинации лекарственных средств продемонстрированы как в российских, так и в зарубежных исследованиях [73–77].

Доказательная база антигипертензивной эффективности тройной комбинированной терапии больных артериальной гипертензией с использованием амлодипина, индапамида, периндоприла

В исследовании ТРИКОЛОР [73] была поставлена цель оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии в условиях реальной клинической практики. Результаты работы, оцененные через 12 недель наблюдения, зафиксировали статистически значимое снижение уровня САД и ДАД: на 33,5 и 14,3 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. достигло абсолютное большинство (93,4%) пациентов. Доля пациентов с хорошей приверженностью лечению

увеличилась с 18,8% до 49,0%, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3% до 5,1%.

Субанализ исследования ТРИКОЛОР [74], в котором у 54 пациентов оценивали параметры парных СМАД, продемонстрировал, что 12-недельная терапия ФК амлодипин/индапамид/периндоприл приводила к значимому снижению среднего ($M \pm SD$) уровня суточного, дневного и ночного САД и ДАД: исходные значения составили $141,1 \pm 15,4 / 85,9 \pm 9,9$, $144,2 \pm 15,5 / 88,8 \pm 10,5$ и $132,6 \pm 18,0 / 78,1 \pm 9,9$ мм рт. ст. соответственно, в период завершения исследования — $123,1 \pm 10,5 / 75,6 \pm 8,5$, $125,7 \pm 10,9 / 77,9 \pm 8,7$ и $115,4 \pm 10,2 / 68,6 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). В конце срока наблюдения доля пациентов с ночной АГ снизилась с 64,8% до 25,0% ($p < 0,001$). Используемая схема фармакотерапии обеспечивала равномерность антигипертензивного эффекта в течение суток.

Полученный результат согласуется с динамикой показателей, наблюдавшейся у больных, принимавших изучаемую ФК лекарственных средств в исследовании PAINТ [75]. В указанной работе переход с предшествующей терапии на амлодипин/индапамид/периндоприл и использование последней в течение 4 месяцев сопровождалось значимым снижением среднего 24-часового САД и ДАД с исходного уровня $138,7 \pm 12,5 / 77,5 \pm 11,4$ мм рт. ст. до $125,5 \pm 12,8 / 70,4 \pm 8,7$ мм рт. ст. соответственно ($-13,2 \pm 13,7$ и $-7,1 \pm 9,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Авторы отмечают, что у пациентов, ранее принимавших ингибитор РААС и амлодипин, 24-часовое амбулаторное САД и ДАД снизилось с $136,9 \pm 12,8$ до $125,4 \pm 13,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0003$) и с $76,3 \pm 12,6$ до $70,2 \pm 9,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0005$) соответственно. У больных, которые ранее принимали ингибитор РААС и гидрохлоротиазид, 24-часовое амбулаторное САД и ДАД уменьшилось с $137,8 \pm 12,7$ до $122,7 \pm 15,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0039$) и с $73,6 \pm 9,4$ до $65,7 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p = 0,002$) соответственно. Большинство пациентов в обеих подгруппах (74% и 80% соответственно) достигли целевых значений суточного АД.

В исследовании PIANIST [76] пациентов с неконтролируемой АГ (среднее исходное офисное АД составляло $160,5 \pm 13,3 / 93,8 \pm 8,7$ мм рт. ст.) переводили с предшествующей терапии на ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Через 4 месяца лечения офисное АД снизилось на $28,3 \pm 13,5 / 13,8 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,6 / 80,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У пациентов, которым проводился амбулаторный мониторинг АД ($n = 104$), среднее суточное САД и ДАД под влиянием исследуемой комбинированной терапии снизилось с $147,4 \pm 13,8 / 82,1 \pm 11,9$

до $122,6 \pm 9,1 / 72,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$).

Основной целью исследования РЕТРА [77] было исследование эффективности контроля АД при однократном ежедневном приеме различных доз тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. Оценка была основана на показаниях офисного АД и данных СМАД. В процессе 3-месячного наблюдения была подтверждена значимая 24-часовая антигипертензивная эффективность трехкомпонентной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл как по результатам измерений офисного АД, так и по данным СМАД. Среднее суточное АД снизилось с $155,51 \pm 17,43 / 85,28 \pm 11,48$ до $134,63 \pm 12,51 / 77,83 \pm 8,99$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Важнейшим аспектом антигипертензивной фармакотерапии является безопасность. Известно, что использование «тактики одной таблетки», при которой назначаются препараты с дополняющим друг друга механизмом действия, сопровождается меньшей частотой развития нежелательных лекарственных реакций как за счет возможности применения меньших доз препаратов, так и за счет синергизма между ними, что было подтверждено в ряде исследований [55, 78, 79].

Заключение

Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что рассматриваемая тройная ФК амлодипина/индапамида/периндоприла может обеспечивать возможность комплексной оптимизации лечения пациентов с АГ, в первую очередь тех, у кого не удалось достичь целевого уровня АД на фоне предшествующей комбинированной терапии различными классами антигипертензивных средств. При этом реализуются разносторонние фармакодинамические эффекты комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла, обеспечивающие нормализацию контроля суточного профиля АД, достижение целевых уровней офисного АД, органопroteкцию, повышение приверженности пациентов к проводимой терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. J Am Med Assoc. 2017;317(2):165–182.

2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–968.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223.
4. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jorgensen T et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117–1123.
5. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):338–341.
6. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21(4):707–716.
7. 2018 ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228 [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143–228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228. In Russian].
8. Привалова Е. В., Лишута А. С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA). *Кардиология*. 2018;58(11):63–71. [Privalova EV, Lishuta AS. Antihypertensive efficacy of a three-component fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: clinical efficacy in outpatient practice (discussion of the results of the PETRA study). *Kardiologiya*. 2018;58(11):63–71. In Russian].
9. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. NCD Risk Factor Collaboration. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
10. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143–2152.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285–2295.
12. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment for prevention of heart failure and new-onset heart failure — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(3):373–384.
13. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Blood pressure-lowering treatment trialists' collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):184–191.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2296–2304.
15. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):775–781. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421
16. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):131–142. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142. In Russian].
17. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
18. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28–36.
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967.
20. Rutten FH, Zuihthoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170(10):880–887.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321–1341.
22. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP Study. *Circulation*. 2020;142(19):1810–1820.
23. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
24. Dusing R, Waeber B, Destro M, Maia CS, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):501–510. doi:10.1038/jhh.2017.5
25. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med*. 2004;116(5A):30S–38S.
26. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906.
27. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(11):869–878.

28. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590.
29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.
30. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol*. 2021;331:262–269. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
32. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584–1590. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
33. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
34. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e228
35. Конради А. О. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов — зеленый свет в контексте новых Европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722 [Konradi AO. Triple fixed combination of antihypertensive drugs is a green light in the context of the new European guidelines 2018. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(6):716–722. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-716-722. In Russian].
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
37. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343: d4891. doi:10.1136/bmj.d4891
38. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219–2221.
39. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
40. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8
41. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
42. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23(12):2157–2172.
43. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SystEur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
44. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):211–220.
45. Потешкина Н. Г., Селиванова Г. Б., Жалсаарев Т. Ж. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения. Артериальная гипертензия. 2013;2(19):117–124. [Poteschkina NG, Selivanova GB, Zhalsaraev TZ. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension: prospects for clinical application. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;2(19):117–124. In Russian].
46. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001;7(3):202–208. [Buvaltsev VI. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular disease. *Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Medical Journal*. 2001;3(7):202–208. In Russian].
47. Кисляк О. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии. Российский медицинский журнал. 2004;12(15):935–941 [Kisljak OA. Angiotensin receptor blockers: current approaches to the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2004;12(15):935–941. In Russian].
48. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Иванова Н. А., Стеценко Т. М., Щеглова И. Ю. Блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(4):117–123. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-4-117-123 [Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Ivanova NA, Stetsenko TM, Shcheglova IYu. AT₁-angiotensin receptor blockers: features of clinical pharmacology and experience of use in the treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2003;9(4):117–123. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-4-117-123. In Russian].
49. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–788.
50. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041.
51. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–2226.
52. ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997.
53. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action in Diabetes and Vascular Disease:

Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–264.

54. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919–1927.

55. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170 [Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkaчева VV. Combined therapy of arterial hypertension with triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170. In Russian].

56. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407–2415.

57. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783.

58. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz J et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509–1520.

59. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–2340; discussion 2340.

60. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen J, Clement DL, De Buyzere M et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.

61. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW et al. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102–1110.

62. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695–701. doi:10.1038/hr.2012.26

63. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertension*. 2013;61(2):278–283. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217

64. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Med Assoc*. 2019;322(5):409–420. doi:10.1001/jama.2019.9811

65. Wang C, Li Y, Zhang J, Ye Z, Zhang Q, Ma X et al. Prognostic effect of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e004198. doi:10.1161/JAHA.116.004198

66. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143–155. doi:10.1038/nrcardio.2013.1

67. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366.

68. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res*. 2015;116(6):1034–1045.

69. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.

70. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512–517.

71. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–1406.

72. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens*. 2012;30(3):472–476.

73. Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130 [Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130. In Russian].

74. Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е. В., Кошеляевская Я. Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498 [Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelyaevskaya YaN on behalf of the group of researchers of the TRICOLOR program. Daily monitoring and clinical measurement of blood pressure in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension in real clinical practice. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498. In Russian].

75. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701–708. doi:10.1007/s40261-014-0223-0

76. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137–145. doi:10.1007/s40256-014-0067-2

77. Abraham G, Dezsai CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753–1763. doi:10.1007/s12325-017-0572-1

78. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J*. 2003;326(7404):1427. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427

79. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi HM, Webster R, Salam A et al. Efficacy and safety of quarter-dose blood pressure-lowering agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2017;70(1):85–93. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202

Информация об авторах

Поветкин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1302–9326, e-mail: povetkinsv@kursksmu.net;

Корнилов Арсен Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0197–9826, e-mail: drarsmen@mail.ru.

Author information

Sergey V. Povetkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000–0002–1302–9326, e-mail: povetkinsv@kursksmu.net;

Arsen A. Kornilov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000–0002–0197–9826, e-mail: drarsmen@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.174.015.3:616.12-008.331.1:616.72-002.77

Ассоциативная роль полиморфизма гена *PTPN22* (*C1868T*) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

С. Ю. Никулина¹, А. А. Чернова^{1,2},
Ю. А. Толстокорова¹, Ю. О. Варавко³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

Контактная информация:

Чернова Анна Александровна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им.
проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: rector.krasgmu.ru

Статья поступила в редакцию
09.02.22 и принята к печати 14.03.22.

Резюме

Цель исследования — изучить вклад полиморфизма гена *PTPN22* (*C1868T*) в развитие артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА). **Материалы и методы.** Обследовано 202 больных РА, среди которых была выделена группа пациентов с РА без АГ ($n = 53$; 26 %); группа пациентов с РА в ассоциации с АГ ($n = 95$; 47 %), а также группа пациентов с АГ без РА ($n = 54$; 27 %). Здоровых добровольцев ($n = 205$) также разделили на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и количеству с основными группами. В работе использован спектр клинических, лабораторных, инструментальных методов. Также проводили молекулярно-генетическое исследование. У всех участников исследования отбирали образцы крови. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *PTPN22* выполнялось методом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4-процентном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. **Результаты.** В ходе молекулярно-генетического исследования наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *TT* и аллеля *T* полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* как в группе пациентов с РА без АГ, так и в группе лиц с РА ассоциации с АГ в сравнении с данными лиц контрольных групп. Оцененный по отношению шансов (ОШ) риск развития РА без ассоциации с АГ у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 1,7 раза, по сравнению с носителями генотипов *CC* и *CT*. Аллель *T* значительно чаще встречалась в группе пациентов с РА без АГ, чем в контрольной группе 1 [ОШ = 1,521 (95 % доверительный интервал 1,0–2,324); $p < 0,05$]. Подобное распределение генотипов и аллелей видим в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контроля 2. В группе пациентов с АГ без РА в сравнении с группой контроля 3 статистически значимых различий не было выявлено. **Заключение.** Таким образом, результаты исследования

свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип *TT* и аллель *T* полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* являются предикторами развития РА как отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярная патология, артериальная гипертензия, молекулярно-генетическое исследование, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация генов

Для цитирования: Никулина С. Ю., Чернова А. А., Толстокорова Ю. А., Варавко Ю. О. Ассоциативная роль полиморфизма гена *PTPN22* (*C1868T*) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):27–32. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-27-32

Associative role of polymorphism of the *PTPN22* (*C1858T*) gene in the development of hypertension in patients with the rheumatoid arthritis

S. Yu. Nikulina¹, A. A. Chernova^{1,2},
Yu. A. Tolstokorova¹, Yu. O. Varavko³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Scientific and Cardiological Center, Krasnoyarsk, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Anna A. Chernova,
Krasnoyarsk State Medical
University named after
Professor V. F. Voyno-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak street,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: rector.krasgmu.ru

Received 09 February 2022;
accepted 14 March 2022.

Abstract

Objective. To assess the role of polymorphism of *PTPN22* (*C1858T*) gene in the development of hypertension (TNH) in patients with the rheumatoid arthritis (RA). **Design and methods.** We examined 202 patients with RA, we identified the following groups: patients with RA without HTN was identified ($n = 53$; 26 %); patients with RA in association with HTN ($n = 95$; 47 %), as well as patients with HTN without RA ($n = 54$; 27 %). Healthy volunteers ($n = 205$) were also divided into 3 groups comparable by age, sex and size with the main groups. We applied clinical, laboratory, instrumental and molecular genetic methods. DNA isolation was performed by the standard phenol-chloroform method. Genotyping by the *PTPN22* gene was carried out by the PCR-PDRF analysis method (polymerase chain reaction — polymorphism of the length of restriction fragments). PCR was performed with a set of primers to the corresponding areas of the genome. PCR products were analyzed by electrophoresis in a 4 % polyacrylamide gel followed by staining with ethidium bromide. **Results.** The *TT* homozygous genotype and the *T* allele of the *C1858T* gene polymorphism *PTPN22* were predominant in the RA group and RA + HTN group compared to controls. The risk of RA without HTN is 1,7 fold higher in the *TT* carriers of the *PTPN22* gene genotype, compared to *CC* and *CT* genotype carriers. Allele *T* was significantly more common in the group of patients with RA without HTN than in control group 1 [$OR = 1,521$ (95 % confidence interval 1,0–2,324); $p < 0,05$]. A similar distribution of genotypes and alleles is seen in the group of RA patients in association with HTN compared to control group 2. No significant difference was found in the group of patients with HTN without RA compared to control group 3. **Conclusions.** Our study indicates that the homozygous *TT* genotype and the *C1858T* polymorphism *T* allele of the *PTPN22* gene are predictors of RA development alone and in association with HTN.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, hypertension, molecular and genetic research, one-nucleotide polymorphism, association of genes

For citation: Nikulina SYu, Chernova AA, Tolstokorova YuA, Varavko Yu O. Associative role of polymorphism of the PTPN 22 (C 1858T) gene in the development of hypertension in patients with the rheumatoid arthritis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022; 28(1):27–32. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-27-32

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание до конца неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1]. Кардиоваскулярный риск у пациентов с РА значительно увеличен по сравнению с общей популяцией [2]. Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА [3].

К возможным причинам повышения артериального давления при РА относят наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболевания, метаболические нарушения, гиподинамию, использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [4, 5]. Несмотря на длительную историю изучения РА и АГ, этиология данных заболеваний во многом остается неясной. Существуют предположения, что АГ и РА имеют мультифакториальный генез, обусловленный результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды [6–8]. Таким образом, одним из приоритетных направлений дальнейшего поиска является исследование молекулярно-генетических основ данных заболеваний.

Выбор полиморфизма гена в данном исследовании строился на генно-кандидатном подходе, основанном на функции гена в патогенезе заболевания по результатам многочисленных исследований.

Однонуклеотидный полиморфизм *C 1858T* гена *PTPN22* расположен на коротком плече 1 хромосомы в позиции 13.2. Он кодирует синтез фермента тирозинфосфатазы, который подавляет активацию Т-клеточных рецепторов, что приводит к нарушению репрессии Т-клеток и усилению аутоиммунных реакций [9]. В 2012 году корейскими учеными G. Song, S. Bae, S. Kim и Y. Li проведено исследование о взаимосвязи гена *PTPN22*, полиморфизмов *C 1858T* с РА [10]. Метаанализ показал связь между аллелью *T* и РА [11]. У венгерских больных РА и здоровых людей также был генотипирован полиморфизм *C 1858T* гена *PTPN22*, результат показал увеличение распространенности аллели *T* у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой [12].

Многочисленными исследованиями ученых показано участие полиморфизма *C 1858T* гена *PTPN22* в развитии аутоиммунных заболеваний [13], сахарного диабета 1-го типа [14], туберкулеза [15], но данные о влиянии развития АГ у больных РА немногочисленны. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение вклада полиморфизма *C 1858T* гена *PTPN22* в развитие АГ у больных РА.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился в ревматологическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 20 имени И. С. Берзона» (Красноярск). Было обследовано 202 больных РА. Консультативная помощь в области ревматологии была получена от доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата медицинских наук Ю. О. Варавко. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Среди обследованных была выделена группа пациентов с РА без АГ ($n = 53$; 26%), группа пациентов с РА в ассоциации с АГ ($n = 95$; 47%), а также группа пациентов с АГ без РА ($n = 54$; 27%). Здоровые добровольцы ($n = 202$) без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимые по возрасту и полу с основными группами, составили контрольную группу. Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), инструментальные исследования (рентгенологическое исследование пораженных суставов).

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики МАГИ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 5–10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *PTPN22* выполнялось ме-

тодом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4-процентном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *PTPN22* между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При распределении генотипов полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* наблюдается статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *TT* у больных РА в сравнении с лицами контрольной группы 1: 4,1 и 1,4 % соответственно (табл. 1), а также преобладание носителей аллеля *T* в группе больных с РА в 16 % в сравнении с лицами группы контроля 1: 12,6 %. Подобное распределение генотипов и аллелей видим в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с группой контро-

ля 2. В группе пациентов с АГ без РА в сравнении с группой контроля 3 статистически значимых различий не было выявлено.

Оцененный по ОШ риск развития РА у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 1,7 раза [ОШ = 1,764 (95 % ДИ 1,124–2,813); $p < 0,05$] (табл. 2), чем у носителей генотипов *CC* и *CT*; у носителей аллеля *T* в 1,5 раза [ОШ = 1,521 (95 % ДИ 1,0–2,324); $p < 0,05$]. Оцененный по ОШ риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа *TT* гена *PTPN22* выше в 3,6 раза [ОШ = 3,654 (95 % ДИ 1,323–10,123); $p < 0,05$], у носителей аллеля *T* в 3,3 раза [ОШ = 1,521 (95 % ДИ 1,123–9,823); $p < 0,05$].

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* в развитие РА у пациентов восточносибирской популяции. Основной предполагаемый механизм действия полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* заключается в кодировании фермента тирозинфосфатазы, которая продуцируется в основном лимфоидной тканью и участвует в Т-клеточном сигнале, подавляя активацию Т-клеток, что приводит к нарушению репрессии Т-клеток и усилению аутоиммунных реакций. Несмотря на то, что проведенное исследование не подтвердило влияния полиморфизма *C1858T* гена *PTPN22* на развитие АГ, но в любом случае пациенты с длительным РА (более 2 лет) должны рассматриваться как пациенты высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, даже при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистой

Таблица 1

ЧАСТОТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА *C1858T* ГЕНА *PTPN22* В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНЫХ ГРУППАХ

Генотипы и аллели	Контроль n (%)	Больные РА, n (%)	Уровни значимости РА vs контроль	Больные РА в ассоциации с АГ	Уровни значимости РА с АГ vs контроль	Больные АГ	Уровни значимости АГ vs контроль
Генотипы: CC CT TT	n = 202 159 (78,3 %) 41 (20,3 %) 2 (1,4 %)	n = 53 37 (71,3 %) 12 (24,6 %) 4 (4,1 %)	p = 0,1 p = 0,09 p = 0,02	n = 95 64 (68,9 %) 23 (25,7 %) 8 (5,4 %)	p = 0,2 p = 0,3 p = 0,01	n = 54 39 (74,6 %) 14 (23,8 %) 1 (1,1 %)	p = 0,3 p = 0,09 p = 0,1
Аллели: C T	2n = 404 351 (87,4 %) 53 (12,6 %)	2n = 106 88 (83,6 %) 18 (16,4 %)	p = 0,4 p = 0,003	2n = 190 153 (81,8 %) 37 (18,2 %)	p = 0,2 p = 0,03	2n = 108 98 (91 %) 10 (9 %)	p = 0,2 p = 0,1

Примечание: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; n — число исследованных лиц; 2n — число хромосом у исследованных лиц.

Таблица 2

**ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ
И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА C1858T ГЕНА RPTN22 В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНЫХ ГРУППАХ**

Генотипы и аллели	Пациенты с РА без АГ против контрольной группы 1 ОШ (95 % ДИ)	Пациенты с РА в ассоциации с АГ против контрольной группы 2 ОШ (95 % ДИ)	Пациенты с АГ без РА против контрольной группы 3 ОШ (95 % ДИ)
Генотип <i>TT</i>	1,764 (95 % ДИ 1,124–2,813); $p = 0,02$	3,654 (95 % ДИ 1,323–10,123); $p = 0,04$	$p = 0,5$
Аллель <i>T</i>	1,521 (95 % ДИ 1,0–2,324); $p = 0,01$	3,347 (95 % ДИ 1,123–9,823); $p = 0,02$	$p = 0,6$

Примечание: РА — ревматоидный артрит; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

патологии. Это требует обсуждения и уточнения как диагностических подходов, так и мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при РА.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип *TT* и аллель *T* полиморфизма *C1858T* гена *RPTN22* являются предикторами развития РА как отдельной нозологической единицы, так и в ассоциации с АГ. В многочисленных исследованиях было доказано, что РА является мультифакториальным и генетически неоднородным заболеванием, поэтому дальнейшее изучение генов является очень актуальным, чтобы оценить их влияние на возможность развития РА, вариантов клинического течения, лечения и дальнейшего прогноза этого заболевания. Несмотря на то, что в данном исследовании не было обнаружено ассоциативной связи между полиморфизмом *C1858T* гена *RPTN22* и АГ, будет целесообразно продолжить изучение причин развития АГ, в связи с высокой частотой выявления АГ у больных РА. Поскольку наличие РА повышает риск АГ, выявление различных факторов, которые могут ассоциироваться с развитием АГ у этих больных, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований. Необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и преимущества различных классов антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Петрова М. М., Романова И. В. Комплексная терапия ревматоидного артрита. Вестник КБ № 51. 2009;3(5), 8–14. [Petrova MM, Romanova IV. Complex therapy of rheumatoid arthritis. Bulletin of the KB № 51. 2009;3(5):8–14. In Russian].
- Мясоедова Е. Е., Шостак Н. А. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом. Вестник ИвГМА. 2011;16(4):52–57. [Myasoedova EE, Shostak NA. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. IvGMA Bulletin. 2011;16(4):52–57. In Russian].
- Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(3):52–68. doi:10.14412/1995-4484-2011-574 [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(3):52–68. In Russian].
- Полозова Э. И., Сеськина А. А., Пузанова Е. В., Домина Е. Н., Овсянникова И. С., Суркова И. А. Коморбидные состояния у больных с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2019;4:1–9. [Polozova EI, Seskina AA, Puzanova EV, Domina EN, Ovsyannikova IS, Surkova IA. Comorbid conditions in patients with arterial hypertension. Modern problems of science and education. 2019;4:1–9. In Russian].
- Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2008;47(9):1286–1298. doi: 10.1093/rheumatology/ken159
- Пахомья Н. С., Уряев О. М., Шаханов А. В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014;3–4(24):21–24. [Pakhomya NS, Uryayev OM, Shakhonov AV. The role of polymorphisms of some genes in the implementation of arterial hypertension. Zemskiy Vrach. 2014;3–4(24):21–24. In Russian].
- Занин С. А., Онищук В. В., Каде А. Х., Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного и деформирующего остеоартроза крупных суставов. Современные проблемы науки и образования. 2017;3:1–14. [Zanin SA, Onishchuk VV, Kade AH, Kadomtsev DV, Pasechnikova EA. “Cytokine storm” in the pathogenesis of rheumatoid and deforming osteoarthritis of large joints. Modern problems of science and education. 2017;3:1–14. In Russian].
- Акопян А. С., Корякин М. В. Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума. Качественная Клиническая Практика. 2008;3:116–126.

[Akopyan AS, Koryakin MV. Arterial hypertension and kidney diseases: the factor of the doctor and the factor of society. High-Quality Clinical Practice. 2008;(3):116–126. In Russian].

9. Чернова А. А., Фок Ю. В. Гены PTPN 22, C 1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9–1562 C/T и ревматоидный артрит. Эпоха науки. 2015;1:78–84. [Chernova AA, Fok YV. Genes PTPN 22, C 1858T, CTLA-4 A49G, MMP-9–1562 C/T and rheumatoid arthritis. The age of science. 2015;1:78–84. In Russian].

10. Song GG, Bae SC, Kim JH, Lee YH. The PTPN 22 C 1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Rheumatol. Int. 2013;33(8):1991–1999. doi:10.1007/s00296-013-2679-2

11. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN 22 C 1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. Mol Biol Rep. 2012;39(4):3453–3460. doi:10.1007/s11033-011-1117-3

12. Chabchoub G, Teixeira EP, Maalej A, Ben Hamad M, Bahloul Z, Cornelis F, Ayadi H. The R 620W polymorphism of the protein tyrosine phosphatase 22 gene in autoimmune thyroid diseases and rheumatoid arthritis in the Tunisian population. Ann Hum Biol. 2009;36(3):342–349. doi: 10.1080/03014460902817968

13. Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M et al. PTPN22.6, a dominant negative isoform of PTPN 22 and potential biomarker of rheumatoid arthritis. PLoS One. 2012;7(3):e33067. doi:10.1371/journal.pone.0033067

14. Иванова О. Н., Прокофьев С. А., Смирнова Н. Б., Тишина Ю. В., Бардымова Т. П., Данилова Г. И. и соавт. Ассоциация полиморфизма гена PTPN 22 с сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ. Сахарный диабет. 2013;16(2):4–10. doi:10.14341/2072-0351-3750. [Ivanova ON, Prokof'ev SA, Smirnova NB, Tishina YuV, Bardymova TP, Danilova GI et al. PTPN 22 polymorphisms associated with type 1 diabetes mellitus in ethnic populations of Russian Federation. Diabetes mellitus. 2013;16(2):4–10. doi:10.14341/2072-0351-3750. In Russian].

15. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN 22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. Annu Rev Immunol. 2014;32:83–119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249

Информация об авторах

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6968–7627;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, заведующая отделом науки и инноваций ФГБУ «ФСНКЦ» ФМБА России, ORCID: 0000–0003–2977–1792;

Толстокорова Юлия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2261–0868;

Варавко Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8524–7584.

Author information

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, ORCID: 0000–0002–6968–7627;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Head, Department of Science and

Innovation, Federal Siberian Scientific and Cardiological Center, ORCID: 0000–0003–2977–1792;

Yuliya A. Tolstokorova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, ORCID: 0000–0002–2261–0868;

Julia O. Varavko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, ORCID: 0000–0002–8524–7584.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:575.113

Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии

Я. Р. Тимашева^{1,2}, К. А. Герасимова², И. А. Туктарова¹,
В. В. Эрдман¹, Т. Р. Насибуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:
Тимашева Янина Римовна,
ФГБНУ УФИЦ РАН,
пр. Октября, д. 71, г. Уфа,
Россия, 450054.
Тел.: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.07.21 и принята к печати 11.03.22.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении молекулярно-генетических основ предрасположенности к эссенциальной гипертензии (ЭГ) на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **Материалы и методы.** Проводилось генотипирование 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей контрольной группы, русских и татар по этнической принадлежности, по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, G83A, *MboI*), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR 1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, G-1903A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D). **Результаты.** Обнаружено, что вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском ЭГ в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар и 6 — в общей выборке. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR 1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), а в общей выборке исследования — с сочетанием генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*G ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружено, что у мужчин русской и татарской этнической принадлежности риск ЭГ значимо ассоциирован с инсерционно-делеционным полиморфизмом гена *ACE*, а результаты полигенного анализа свидетельствуют об ассоциации риска развития заболевания с сочетаниями генотипов и аллелей генов *REN* (rs2368564), *AGTR 1* (rs5186), *ACE* (rs1799752) и *CMA1* (rs1800875).

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, генетический полиморфизм, полигенный анализ, генетические предикторы

Для цитирования: Тимашева Я. Р., Герасимова К. А., Туктарова И. А., Эрдман В. В., Насибуллин Т. Р. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension

Y. R. Timasheva^{1,2}, K. A. Gerasimova², I. A. Tuktarova¹,
V. V. Erdman¹, T. R. Nasibullin¹

¹ Ufa Federal Research Center, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yanina R. Timasheva,
Ufa Federal Research Center,
71 October avenue, Ufa,
450054 Russia.
Phone: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Received 12 July 2021;
accepted 11 March 2022.

Abstract

Objective. To investigate the molecular mechanism underlying genetic susceptibility to essential hypertension (EH) using polygenic analysis of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **Design and methods.** Genotyping of renin (*REN*, rs2368564), angiotensinogen (*AGT*, rs4762), angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*, rs5186), chymase 1 (*CMA1*, rs1800875) and angiotensin-converting enzyme (*ACE*, rs1799752) polymorphic variants was performed in 346 patients with EH and 377 controls, Russians and Tatars by ethnic origin. **Results.** *ACE* rs1799752 polymorphism was significantly associated with EH risk in Tatars ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) and in the total study group ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Polygenic approach identified 12 genotypes and/or alleles combinations of RAAS genes polymorphisms, significantly associated with EH in the Tatars, and 6 patterns associated with EH in the total study group. The highest risk of disease in Tatar men was associated with *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D combination ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), in the total group — with *REN* rs2368564*T/C + *CMA1* rs1800875*G combination ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Conclusions.** Our findings indicate that EH risk in men of Russian and Tatar ethnicity is significantly associated with *ACE* rs1799752 polymorphism, and the results of polygenic analysis demonstrate an association of the disease risk with genotype/allele combinations of polymorphic variants in *REN* (rs2368564), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), and *CMA1* (rs1800875) genes.

Key words: essential hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism, polygenic analysis, genetic predictors

For citation: Timasheva YR, Gerasimova KA, Tuktarova IA, Erdman VV, Nasibullin TR. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь, представляет собой многофакторный, многогранный и чрезвычайно сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений, одну из ключевых ролей в котором играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1, 2]. Как и другие многофакторные состояния, ЭГ характеризуется неполной пенетрантностью, полигенным характером наследования, генетической

гетерогенностью и значительным вкладом факторов среды в проявление заболевания. Результаты близнецовых исследований показывают, что существует высокая конкордантность по уровню артериального давления (АД) и заболеваемости ЭГ среди монозиготных близнецов [3]. Наличие родственника первой степени родства с ЭГ повышает риск заболевания в 2–5 раз. Семейная история выявляется у 20–40 % больных. Индивидуальные различия в уровне АД примерно на 40 % (от 31 до 68 %, согласно данным различных исследований) связаны с влиянием на-

следственных факторов, которые могут включать эффекты отдельных генов, межгенные и ген-средовые взаимодействия [3]. Кроме того, средовые факторы могут отвечать за 30–50 % различий уровня АД, а культурные особенности (такие, как образ жизни и характер питания) могут объяснять дополнительные 10 % [3].

К настоящему времени в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировано более 1400 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с ЭГ или уровнями систолического, диастолического, пульсового или среднего АД, и продемонстрировано, что в совокупности они определяют до 27 % наследуемости заболевания [4]. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о многофакторной полигенной природе ЭГ [5]. В то же время исследования роли РААС в этиопатогенезе ЭГ в основном касаются индивидуальных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Такой подход не позволяет судить о молекулярных механизмах заболевания. В связи с этим уделяется особое внимание поиску инструментов, позволяющих анализировать комплексные взаимодействия генетических детерминант, действующих в физиологических системах, ответственных за выполнение различных биологических функций, в частности, регуляцию АД.

Согласно концепции развития многофакторных заболеваний, предрасположенность к ЭГ возникает под действием множества вариантов неаллельных генов, которые могут обладать аддитивным эффектом, проявлять синергичное или антагонистическое взаимодействие, а также находиться под влиянием поведенческих и внешних факторов. Таким образом, сочетанное влияние полиморфных вариантов может оказаться качественно иным по сравнению с действием каждого из них по отдельности [6]. В связи с этим для углубленного понимания этиопатогенеза ЭГ необходим анализ сочетанных эффектов полиморфных локусов, а также их эпистатических взаимодействий, что может способствовать детализации сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе развития заболевания.

Цель исследования — изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к ЭГ на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты РААС.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Раз-

решение на проведение исследования было получено от этического комитета ИБГ УФИЦ РАН; все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Группа исследования состояла из 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей группы сравнения, русских и татар по этнической принадлежности. Учитывая различия в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, а также для повышения гомогенности выборки и увеличения статистической мощности исследования в группу исследования были отобраны только мужчины. В группу больных ЭГ вошли 346 человек (146 русских, 200 татар) с длительностью заболевания более года, в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст пациентов составил $48,92 \pm 8,8$ года, средний возраст на момент проявления заболевания — $42,24 \pm 8,27$ года). Диагноз ЭГ устанавливался на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии четвертого пересмотра [7]. Обследование всех пациентов было проведено в Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы. Критериями исключения из исследования были: вторичная гипертензия, наличие сахарного диабета или других сопутствующих хронических заболеваний, отказ принять участие в исследовании. Клиническая характеристика группы пациентов с ЭГ представлена в таблице 1. В контрольную группу были отобраны 377 практически здоровых лиц (127 русских, 250 татар) без признаков сердечно-сосудистых или иных хронических заболеваний в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил $43,58 \pm 7,13$ года). Все участники исследования прошли анкетирование, включавшее вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях, на основании чего устанавливалась принадлежность к той или иной этнической группе.

ДНК выделяли из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ПЦР проводилась на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Дизайн праймеров осуществлялся с использованием программы DNASar 5.05 и базы данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), синтез и контроль качества праймеров были выполнены научно-производственной компанией СИНТОЛ. Выбор генов для исследования производился на основании сведений о предполагаемой роли продукта гена в этиопатогенезе ЭГ; выявления ассоциации полиморфного локуса с ЭГ и/или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным молекулярно-генетических исследований;

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Русские	Татары	Общая группа
N	146	200	346
Средний возраст, годы*	46,37 ± 10,45	48,98 ± 10,11	48,92 ± 8,8
Средний возраст манифестации заболевания, годы*	40,23 ± 8,52	42,36 ± 6,2	42,24 ± 8,27
Наличие отягощенного семейного анамнеза по АГ	50,63 %	37,93 %	43,98 %
Наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС	10,13 %	13,79 %	12,05 %
Курение	39,24 %	24,14 %	31,33 %
Индекс массы тела:			
до 25 кг/м ²	20,25 %	26,44 %	23,49 %
от 25 до 30 кг/м ²	51,90 %	52,87 %	52,41 %
от 30 кг/м ² и выше	27,85 %	20,69 %	24,10 %
Систолическое АД, мм рт. ст.*	142,47 ± 7,22	142,74 ± 7,34	142,56 ± 7,28
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	91,19 ± 4,18	90,62 ± 4,45	90,32 ± 4,43
Наличие гипертрофии левого желудочка	43,04 %	49,43 %	46,38 %
Наличие диастолической дисфункции левого желудочка	49,37 %	52,87 %	51,20 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АД — артериальное давление; * — данные приведены в виде $M \pm SD$ (среднее значение ± стандартное отклонение).

данных о функциональной значимости локуса, наличии ассоциаций с уровнем экспрессии гена [2, 8–11]. Исследуемые гены, полиморфные локусы, их геномная локализация, последовательности праймеров, название эндонуклеаз рестрикции, номенклатура аллелей и размеры амплифицируемых фрагментов представлены в таблице 2. Для оценки качества генотипирования случайным образом отбирали 5 % исследуемых образцов ДНК и вновь подвергали ПЦР. Данные повторного анализа полностью совпадали с изначально полученными результатами.

Соответствие наблюдаемых в популяциях распределений частот генотипов теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга оценивали с использованием точного теста с помощью программы Arlequin 3.5 [12]. Доверительный интервал для частот генотипов и аллелей рассчитывали с помощью алгоритмов приведенных [13]. Сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей выполняли с помощью точного двухстороннего теста Фишера, реализованного в программе Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA), статистически значимыми считали различия при P менее 0,05. Для минимизации ошибок первого рода вводили поправку Бонферрони на множественность сравнений. Различия считались значимыми при $P_{\text{Bonf}} < 0,05$. Мету связи генотипа/аллеля с заболеванием оценивали по показателю отношения шансов (OR — odds ratio). Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и/или генотипов с ЭГ проводился с помощью программы APSampler 3.6.0. Программа и ее описание представлены на сайте <http://apsampler.sourceforge.net/>,

основной алгоритм описан в статье А. В. Фаворова и соавторов [14].

Результаты

Результаты генотипирования по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, также известный как G83A или *MboI* полиморфизм по названию эндонуклеазы рестрикции, использовавшейся для его идентификации), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, —1903G/A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D) в этнических группах татар и русских, а также в общей группе исследования представлены в таблице 3. Согласно полученным результатам, наблюдаемые распределения частот генотипов среди представителей группы контроля в этнических группах русских и татар, а также в общей группе исследования соответствуют теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга.

Обнаружено, что у татар повышенный риск ЭГ ассоциирован с генотипами *REN* rs2368564*C/T и *ACE* rs1799752*D/D, а также аллелями *CMA1* rs1800875*C и *ACE* rs1799752*D. Генотипы *REN* rs2368564*C/C и *ACE* rs1799752*I/I и аллели *CMA1* rs1800875*T и *ACE* rs1799752*I ассоциированы с пониженным риском ЭГ у мужчин-татар.

В группе русских выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа по полиморфизму гена ренина *REN* rs2368564 в группе пациентов с ЭГ по сравнению с группой контроля (табл. 3). Относительный риск по данному генотипу составил 1,87 (95 % CI: 1,11–03,16), что дает основание считать генотип

Таблица 2

ГЕНЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ И НОМЕНКЛАТУРА АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ДНК-ЛОКУСОВ

Ген	rsID / HGVS название *	Хромосомная локализация *	Праймеры, рестриктаза	Номенклатура аллелей, размер фрагментов (п.н.)
REN	rs2368564 / NC_000001.11: g.204155737C > T	1:204155737	F 5'-tgagggtgagtcggcccccct-3' R 5'-tgcccaaacatggccacacat-3' <i>MboI</i>	T 250 C 171 + 79
AGT	rs4762 / NC_000001.11: g.230710231G > A	1:230710231	F 5'-gatcgagggtctctg-3' R 5'-cagggtgctgtctggctcgc-3' <i>NcoI</i>	G 303 A 197 + 106
AGTR1	rs5186 NC_000003.12: g.148742201A > C	3:148742201	F 5'-cctgcaccatgtttgagggtgagtgac-3' R 5'-aaaataacaggacaagaaggcaggaggag-3' <i>DdeI</i>	A 352 C 238 + 114
CMA1	rs1800875 NC_000014.9: g.24510132C > T	14:24510132	F 5'-ggaaatgtgagcagagatagtcagtc-3' R 5'-aatccggagctggagaaactctgttc-3' <i>BstXI</i>	A 285 G 195 + 95
ACE	rs1799752 NC_000017.11: g.63488530ins	17:63488530	F 5'-ctggagaccatcccatcttctt-3' R 5'-gatgtggccatcattctgcagat-3'	I 490 D 190

Примечание: HGVS (Human Genome Variation Society) — Общество изучения вариативности генома человека; * — данные приводятся в соответствии с Genome Reference Consortium Human build 38 (GRCh38.p13), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

REN rs2368564*C/T предрасполагающим к развитию ЭГ у русских мужчин. Также было обнаружено, что генотип *ACE* rs1799752*I/I, наоборот, является протективным в отношении ЭГ в данной группе (табл. 3).

В общей группе исследования (без учета этнической принадлежности) с повышенным риском ЭГ были ассоциированы генотипы *REN* rs2368564*C/T и *AGT* rs4762*G/A, а также аллели *CMA1* rs1800875*C и *ACE* rs1799752*D (табл. 3). Сниженный риск заболевания был ассоциирован с генотипами *REN* rs2368564*C/C, *CMA1* rs1800875*T/T и *ACE* rs1799752*I/I и аллелями *CMA1* rs1800875*T и *ACE* rs1799752*I.

Следует отметить, что после введения поправки на множественность сравнений значимые ассоциации с ЭГ сохранялись лишь в отношении полиморфного варианта гена *ACE* rs1799752 в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-4}$).

При помощи алгоритма APSampler был проведен анализ межгенных взаимодействий с учетом этнической принадлежности, в результате чего в группе татар было идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с ЭГ, из которых 7 являются предрасполагающими, а 5 — протективными в отношении развития заболевания (табл. 4). Наиболее часто в составе паттернов, ассоциированных с ЭГ в группе татар, были представлены аллели и генотипы полиморфного локуса rs5186 гена рецептора ангиотензина II первого типа (10 из 12 сочета-

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГЕНОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Генотип/ Алель	Татары			Русские			Общая группа						
	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	
REN rs2368564													
C/C	63,64 56,3–70,53	52,05 43,64–60,38	0,043	0,62 0,4–0,96	59,29 49,65–68,44	47,19 36,51–58,06	0,259	0,75 0,46–1,23	62 56,24–67,52	50,21 43,64–56,78	0,007	0,62 0,44–0,88	
C/T	28,88 22,5–35,94	42,47 34,33–50,91	0,011	1,82 1,15–2,87	28,32 20,24–37,57	44,94 34,38–55,86	0,02	1,87 1,11–3,16	28,67 23,62–34,14	43,4 36,97–50	0,001	1,91 1,33–2,74	
T/T	7,49 4,15–12,24	5,48 2,4–10,51	0,512	0,72 0,29–1,77	12,39 6,94–19,91	7,87 3,22–15,54	0,07	0,41 0,17–1,01	9,33 6,29–13,21	6,38 3,62–10,31	0,262	0,66 0,34–1,27	
C	78,07 73,53–82,17	73,29 67,82–78,27	0,17	0,77 0,54–1,1	73,45 67,19–79,09	69,66 62,34–76,32	1	0,99 0,67–1,47	76,33 72,72–79,68	71,91 67,62–75,94	0,105	0,79 0,6–1,04	
T	21,93 17,83–26,47	26,71 21,73–32,18	0,17	1,3 0,91–1,86	26,55 20,91–32,81	30,34 23,68–37,66	1	1,01 0,68–1,5	23,67 20,32–27,28	28,09 24,06–32,38	0,105	1,26 0,96–1,66	
P _{HWE} *	0,323				0,307				0,346				
AGT rs4762													
G/G	81,3 75,66–86,13	75 68,4–80,84	0,127	0,69 0,44–1,09	82,14 73,78–88,74	70 34,75–93,33	0,397	0,51 0,12–2,14	81,58 77,06–85,54	74,76 68,32–80,49	0,067	0,67 0,44–1,01	
G/A	18,7 13,87–24,34	25 19,16–31,6	0,127	1,45 0,91–2,3	15,18 9,1–23,19	30 6,67–65,25	0,356	3,26 0,75–14,19	17,54 13,66–22	25,24 19,51–31,68	0,039	1,59 1,05–2,41	
A/A	–	–	1	1,15 0,07–18,51	2,68 0,56–7,63	–	1	1,5 0,17–13,45	0,88 0,18–2,54	–	1	0,54 0,06–5,23	
G	90,65 87,62–93,15	87,5 83,85–90,58	0,153	0,72 0,47–1,11	89,73 84,99–93,38	85 62,11–96,79	0,721	0,78 0,21–2,84	90,35 87,89–92,46	87,38 83,82–90,4	0,134	0,74 0,5–1,09	
A	9,35 6,85–12,38	12,5 9,42–16,15	0,153	1,39 0,9–2,14	10,27 6,62–15,01	15 3,21–37,89	0,721	1,29 0,35–4,69	9,65 7,54–12,11	12,62 9,6–16,18	0,134	1,35 0,92–1,98	
P _{HWE} *	0,231				0,086				1				

Генотип/ Алель	Татары				Русские				Общая группа			
	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI
AGTR 1 rs5186												
A/A	73,09 67,13–78,5	64,08 55,61–71,96	0,067	0,66 0,42–1,03	57,48 48,4–66,2	60 43,33–75,14	0,855	1,11 0,54–2,29	67,82 62,84–72,52	63,19 55,74–70,2	0,294	0,81 0,56–1,17
A/C	24,1 18,92–29,9	33,8 26,09–42,21	0,046	1,61 1,02–2,53	37,8 29,35–46,83	32,5 18,57–49,13	0,578	0,79 0,37–1,68	28,72 24,2–33,59	33,52 26,7–40,88	0,28	1,25 0,85–1,83
C/C	2,81 1,14–5,71	2,11 0,44–6,05	0,753	0,75 0,19–2,95	4,72 1,75–10	7,5 1,57–20,39	0,448	1,64 0,39–6,88	3,46 1,85–5,84	3,3 1,22–7,04	1	0,95 0,36–2,54
A	85,14 81,71–88,15	80,99 75,93–85,38	0,133	0,74 0,5–1,09	76,38 70,67–81,46	76,25 65,42–85,05	1	0,99 0,55–1,79	82,18 79,25–84,85	79,95 75,46–83,94	0,367	0,86 0,63–1,18
C	14,86 11,85–18,29	19,01 14,62–24,07	0,133	1,35 0,92–1,99	23,62 18,54–29,33	23,75 14,95–34,58	1	1,01 0,56–1,82	17,82 15,15–20,75	20,05 16,06–24,54	0,367	1,16 0,84–1,59
P _{HWE} *	0,451				0,805				0,724			
CMAT1 rs1800875												
T/T	37,77 31,52–44,33	26,87 19,58–35,2	0,039	0,61 0,38–0,97	44,44 34,45–54,78	36,36 27,4–46,08	0,26	0,71 0,41–1,24	39,76 34,46–45,25	31,15 25,39–37,37	0,035	0,69 0,49–0,98
T/C	47,21 40,66–53,84	50 41,25–58,75	0,665	1,12 0,73–1,71	46,46 36,38–56,77	50,91 41,2–60,57	0,58	1,19 0,69–2,05	46,99 41,52–52,51	50,41 43,96–56,85	0,448	1,15 0,83–1,6
C/C	15,02 10,69–20,27	23,13 16,29–31,2	0,066	1,7 0,99–2,91	9,09 4,24–16,56	12,73 7,14–20,43	0,508	1,46 0,6–3,54	13,25 9,8–17,38	18,44 13,78–23,89	0,102	1,48 0,94–2,33
T	61,37 56,78–65,82	51,87 45,71–57,98	0,013	0,68 0,5–0,92	67,68 60,68–74,13	61,82 55,05–68,27	0,563	1,12 0,77–1,64	63,25 59,46–66,93	56,35 51,82–60,81	0,021	0,75 0,59–0,95
C	38,63 34,18–43,22	48,13 42,02–54,29	0,013	1,47 1,09–1,99	32,32 25,87–39,32	38,18 31,73–44,95	0,563	0,89 0,61–1,3	36,75 33,07–40,54	43,65 39,19–48,18	0,021	1,33 1,05–1,69
P _{HWE} *	1				0,65				0,906			

Генотип/ Алель	Татары				Русские				Общая группа						
	Контроль	Больные		P	OR 95% CI	Контроль	Больные		P	OR 95% CI	Контроль	Больные		P	OR 95% CI
		p 95% CI	p 95% CI				p 95% CI	p 95% CI							
ACE rs1799752															
I/I	26,5 20,96–32,64	9,2 4,05–17,32	0,001	0,27 0,12–0,59	31,76 22,08–42,76	12,66 6,24–22,05	0,005	0,31 0,14–0,69	27,9 23,05–33,17	10,84 6,55–16,6	9,93 x 10⁻⁶	0,31 0,18–0,54			
I/D	49,15 42,57–55,74	50,57 39,64–61,47	0,714	1,12 0,69–1,81	42,35 31,7–53,55	58,23 46,59–69,23	0,066	1,9 1,02–3,53	47,34 41,75–52,97	54,22 46,32–61,96	0,153	1,32 0,91–1,92			
D/D	24,36 19–30,38	40,23 29,85–51,29	0,009	2,06 1,23–3,44	25,88 16,99–36,52	29,11 19,43–40,42	0,756	1,18 0,59–2,34	24,76 20,13–29,88	34,94 27,71–42,71	0,02	1,63 1,08–2,45			
I	51,07 46,44–55,69	34,48 27,45–42,05	0,001	0,51 0,36–0,72	52,94 45,15–60,63	41,77 33,99–49,87	0,047	0,64 0,41–0,99	51,57 47,61–55,51	37,95 32,71–43,41	6,18 x 10⁻⁵	0,57 0,43–0,75			
D	48,93 44,31–53,56	65,52 57,95–72,55	0,001	1,95 1,37–2,77	47,06 39,37–54,85	58,23 50,13–66,01	0,047	1,57 1,01–2,43	48,43 44,49–52,39	62,05 56,59–67,29	6,18 x 10⁻⁵	1,74 1,33–2,28			
P _{HWE} *	0,794				0,193				0,367						

Примечание: p — частоты генотипов (аллелей); 95% CI (confidence interval) — 95%-й доверительный интервал; P — уровень значимости; OR (odds ratio) — отношение шансов; P_{HWE} — уровень значимости при проверке соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с эссенциальной гипертензией.

ний), следующим по частоте встречаемости являлся Alu-повтор в гене *ACE* (9 сочетаний), затем rs2368564 в гене ренина (7 сочетаний), rs1800875 в гене химазы 1 (5 сочетаний) и rs4762 в гене ангиотензиногена (3 сочетания). Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D (OR = 16,64, P_{Bonf} = 0,001) (рис.).

Ассоциации сочетаний исследуемых полиморфных вариантов с ЭГ в группе русских не достигали уровня статистической значимости, а при проведении анализа в общей группе исследования было идентифицировано 6 паттернов, значимо ассоциированных с ЭГ (1 предрасполагающий к заболеванию, 5 протективных) после введения поправки Бонферрони на множественность сравнений (табл. 4). В составе выявленных сочетаний, ассоциированных с ЭГ в общей группе, наиболее широко были представлены аллельные варианты полиморфного локуса *CMA1* rs1800875 (6 комбинаций) и инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* (5 комбинаций); аллели и генотипы полиморфных локусов *AGTR1* rs5186 и *AGT* rs4762 встречались в составе 2 сочетаний каждый, а гетерозиготный генотип полиморфного варианта *REN* rs2368564 входил в состав единственного паттерна, ассоциированного с повышенным риском ЭГ. Наибольший риск заболевания был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*C (OR = 2,37, P_{Bonf} = 0,045) (рис.). Как и в группе татар, в общей выборке аллель с инсерцией Alu-повтора в гене *ACE*, а также аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*T входили в состав только протективных в отношении ЭГ сочетаний (табл. 4).

Обсуждение

Согласно данным анализа ассоциаций, в этнических группах русских и татар с ЭГ были связаны полиморфные варианты генов *REN*, *AGT*, *CMA1* и *ACE*. После введения поправки на множественность значимые ассоциации с ЭГ сохранялись только для Alu-повтора

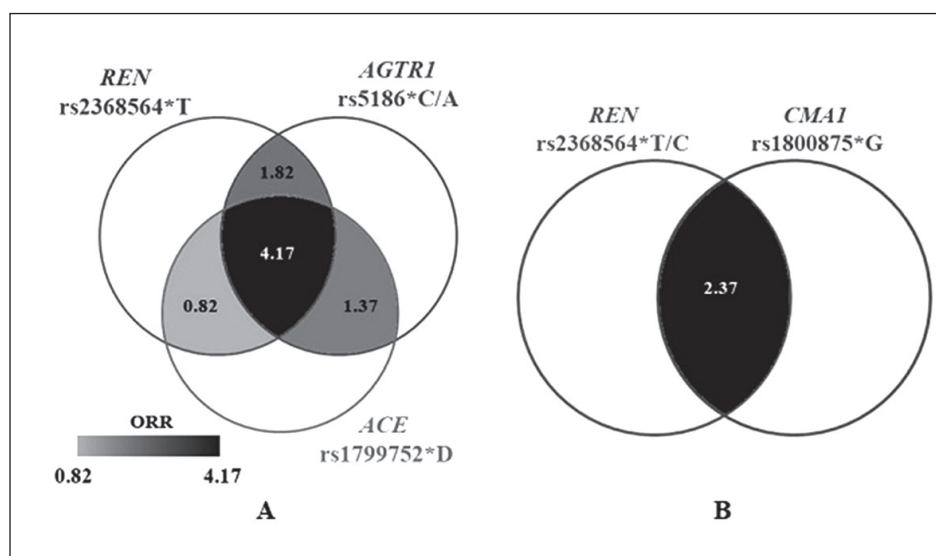
Таблица 4

**СОЧЕТАНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С РИСКОМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ТАТАР И В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<i>REN</i> rs2368564	<i>AGT</i> rs4762	<i>AGTR1</i> rs5186	<i>CMA1</i> rs1800875	<i>ACE</i> rs1799752	Контроль, %*	Больные, %*	OR	95 % CI _{OR}	P	P _{Bonf}
Татары										
T		C/A		D	1,44	19,54	16,64	3,74–74,05	2,49 x 10 ⁻⁶	0,001
T		C/A	C		1,44	16,09	13,14	2,91–59,38	4,33 x 10 ⁻⁵	0,010
T	G	C		D	3,60	19,77	6,60	2,34–18,65	1,08 x 10 ⁻⁴	0,025
T		C		D	3,60	19,54	6,51	2,30–18,38	1,21 x 10 ⁻⁴	0,028
T	G	C/A			5,84	22,47	4,67	2,02–10,79	1,72 x 10 ⁻⁴	0,039
T		C/A			5,84	22,22	4,60	1,99–10,63	1,96 x 10 ⁻⁴	0,045
C		C/A		D	10,07	29,89	3,81	1,86–7,80	1,75 x 10 ⁻⁴	0,040
		A/A	T	I	50,00	21,84	0,28	0,16–0,50	4,85 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	65,50	39,08	0,34	0,20–0,57	2,86 x 10 ⁻⁵	0,007
	G/G		T	I	56,57	30,23	0,33	0,19–0,57	3,32 x 10 ⁻⁵	0,008
			T	I	68,00	42,53	0,35	0,21–0,58	4,79 x 10 ⁻⁵	0,011
		A		I/I	26,50	6,90	0,21	0,08–0,50	5,45 x 10 ⁻⁵	0,012
Общая группа										
T/C			C		16,52	31,93	2,37	1,47–3,83	2,95 x 10 ⁻⁴	0,045
		A/A	T	I	48,07	21,84	0,30	0,17–0,53	7,45 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	66,32	39,08	0,33	0,20–0,53	5,93 x 10 ⁻⁶	8,96 x 10 ⁻⁴
	G/G		T	I	55,83	30,23	0,34	0,20–0,57	2,31 x 10 ⁻⁵	0,003
	G		T	I	67,84	43,02	0,36	0,22–0,59	3,40 x 10 ⁻⁵	0,005
			T	I	68,42	51,20	0,48	0,33–0,72	2,15 x 10 ⁻⁴	0,033

Примечание: * — представлены доли носителей соответствующего сочетания аллелей/генотипов по отношению к численности группы; OR (odds ratio) — отношение шансов; 95% CI_{OR} — доверительный интервал отношения шансов; P — уровень значимости; P_{Bonf} — уровень значимости с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Рисунок. Диаграммы Эйлера–Венна, иллюстрирующие характер взаимодействий составных элементов сочетаний, ассоциированных с эссенциальной гипертензией в группе мужчин-татар (А) и в группе русских мужчин (В)



Примечание: каждый из кругов символизирует один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; различия цветов областей пересечения лежат в пределах градиентной шкалы, показанной на рисунке, и коррелируют со значениями ORR (отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них обоих при раздельном анализе) [6].

в гене *ACE* в группе татар и в общей группе исследования. Полигенный анализ позволил выявить 12 сочетаний исследуемых локусов, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар, и 6 комбинаций, связанных с риском развития заболевания в общей выборке.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что полиморфный вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с ЭГ у мужчин. Данный полиморфизм связан с наличием (инсерция) или отсутствием (делеция) Alu-повтора длиной 287 пар нуклеотидов в интроне 16 гена ангиотензинпревращающего фермента. Ранее было продемонстрировано, что у гомозигот по аллелю с делецией (D/D) повышено содержание в сыворотке ангиотензинпревращающего фермента и снижен уровень химазы по сравнению с гетерозиготами и носителями генотипа *ACE* rs1799752*I/I [8]. Показано также, что аллель *ACE* rs1799752*I связан с повышением транскрипционной активности гена на 70 % по сравнению с аллелем D [10]. Выявлена ассоциация аллеля *ACE* rs1799752*D с эндотелиальной дисфункцией и повышенной жесткостью артериальной стенки у здоровых людей, а также подавлением нефропротективного эффекта блокады РААС у пациентов с IgA-нефропатией [15, 16].

Согласно данным настоящего исследования, аллельный вариант, связанный с делецией Alu-повтора в гене *ACE*, встречался исключительно в составе комбинаций, ассоциированных с повышенным ри-

ском ЭГ, а аллель с инсерцией — в составе протективных сочетаний (табл. 4). Только в составе predisposing к заболеванию паттернов также были представлены аллели *AGTR1* rs5186*C и *CMA1* rs1800875*G, а в составе протективных — аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*A. При проведении метаанализа 56 исследований с участием 28952 субъектов была обнаружена ассоциация аллельного варианта *AGTR1* rs5186*C (1166C) с повышенным риском гипертензии в европейских и азиатских популяциях, но не у африканцев (в метаанализ вошли два исследования, проведенных с участием африканских популяций из Туниса и Ливана) [17–19]. Тем не менее результаты проведенного в дальнейшем метаанализа исследований, выполненных в популяциях Ганы, Египта, Камеруна, Туниса, ЮАР, Буркина-Фасо и Нигерии, подтвердили ассоциацию полиморфного варианта *AGTR1* rs5186 с артериальной гипертензией [20]. Полиморфизм rs5186 представляет собой замену аденина на цитозин в 1166-й позиции нуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*. Результаты функциональных исследований продемонстрировали, что замена 1166A > C возникает в цис-регуляторном элементе в сайте распознавания микроРНК miR-155, выполняющей функцию сайленсинга экспрессии генов [21]. Показано, что в присутствии аллеля С нарушается связывание miR-155, в результате чего нарушается подавление трансляции гена *AT1R* [11]. Этот механизм может объяснить наблюдаемые ас-

социации полиморфизма A1166C гена *AT1R* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфный вариант rs1800875 расположен в промоторе гена *CMA1*, кодирующего фермент химазу тучных клеток, катализирующий образование ангиотензина II из ангиотензина I в сердце и кровеносных сосудах, дублируя тем самым функцию ангиотензинпревращающего фермента. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что именно химаза является фактором, ограничивающим эффективность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Учитывая роль химазы в выработке ангиотензина II, а также участие в превращении большого эндотелина в эндотелин-1, было высказано предположение о потенциальной эффективности ингибиторов химазы в качестве антигипертензивной терапии, пока не подтвердившееся при проведении клинических исследований [23, 24]. Полиморфизм rs1800875 ассоциирован с систолической дисфункцией у пациентов с сердечной недостаточностью [25] и индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов со стенозом аорты [26]. В популяциях китайцев и японцев не выявлено ассоциации полиморфного локуса rs1800875 с ЭГ, но получены данные о том, что данный полиморфизм может влиять на развитие сердечно-сосудистых осложнений, изменяя метаболизм липидов [9, 27].

Проведение мультилокусного анализа продемонстрировало, что эффект полиморфных вариантов *REN* rs2368564 и *AGT* rs4762 способен изменяться в зависимости от присутствия других аллельных вариантов генов РААС. В частности, в составе predisposing к развитию заболевания паттернов были представлены оба аллеля полиморфизма *REN* rs2368564, а аллель *AGT* rs4762*G входил в состав как predisposing к ЭГ, так и протективных комбинаций. Полиморфный вариант rs2368564 расположен в интроне 9 гена ренина *REN*. Была выявлена ассоциация данного полиморфизма с развитием ЭГ в группах европейцев, арабов, китайцев и жителей Западной Индии [28–30]. В то же время другими авторами не обнаружено ассоциаций данных полиморфных маркеров с ЭГ в популяциях мексиканцев, немцев [31], японцев [32], жителей юга Индии [33] и Бангладеш [34], что может указывать на этноспецифичность существующих ассоциаций полиморфизма гена ренина с ЭГ. По данным проведенного ранее исследования, сочетание аллеля rs699*Т гена *AGT* с аллелем rs1799998*Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* было ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии у женщин в возрасте до 45 лет в белорусской популяции [35]. Продemonстрировано также сочетанное влияние генов *AGT* и *ACE* на развитие гипертрофии

левого желудочка, обусловленное эпистатическим взаимодействием между локусами: у носителей комбинации генотипов *ACE* rs1799752*D/D + *AGT* rs5050*T/T наблюдалось значимое повышение массы миокарда левого желудочка по сравнению с носителями генотипа *ACE* rs1799752*D/D в сочетании с генотипами *AGT* rs5050*G/T или *AGT* rs5050*G/G [36]. Полиморфный вариант rs5050, локализованный в промоторе, находится в состоянии неравновесного сцепления с rs4762 ($r^2 = 0,69$) и rs699 ($r^2 = 0,31$) в экзоне 2 гена *AGT*. Сообщалось о том, что rs5050 расположен в сайте связывания факторов транскрипции USF1 и USF2, участвующих в регуляции экспрессии *AGT*, а также генов *FAS* и *PPARG*, продукты которых вовлечены в контроль метаболизма глюкозы и липидов [37]. Таким образом, возможно, что наблюдаемые эффекты полиморфных вариантов rs4762 (T174M) и rs699 (M235T) в отношении риска ЭГ обусловлены сцеплением с функциональным вариантом rs5050 в гене ангиотензиногена.

Выводы

В результате проведенного анализа ассоциаций с ЭГ полиморфизма генов РААС среди мужчин русской и татарской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, нами было обнаружено, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском заболевания в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$).

Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в этнической группе татар. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$).

При проведении полигенного анализа без учета этнической принадлежности было выявлено 6 паттернов, ассоциированных с ЭГ. Наибольший риск заболевания среди мужчин, татар и русских, был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*C ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$).

Необходимы дальнейшие исследования с использованием независимых выборок, чтобы проверить полученные нами данные о вкладе вариантов генов РААС в развитие ЭГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Touyz RM, Feldman RD, Harrison DG, Schiffrin EL. A new look at the mosaic theory of hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):591–592. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.025
2. Abdel Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids.* 2020;163:108701. doi:10.1016/j.steroids.2020.108701
3. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):289–298. doi:10.1038/nrendo.2016.196
4. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x
5. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of blood pressure and hypertension: extending the mosaic theory toward stratification. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):694–705. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001
6. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59–71.
7. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015(1):3–30. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskyy Vestnik.* 2015(1):3–30. In Russian].
8. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(7):662–669. doi:10.1080/10641963.2018.1529782
9. Wu Y, Yang H, Yang B, Yang K, Xiao C. Association of polymorphisms in prolylcarboxypeptidase and chymase genes with essential hypertension in the Chinese Han population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;14(3):263–270. doi:10.1177/1470320312448949
10. Wu SJ, Hsieh TJ, Kuo MC, Tsai ML, Tsai KL, Chen CH et al. Functional regulation of Alu element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells. *Neurobiol Aging.* 2013;34(7):1921.e1–7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.003
11. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(2):405–413. doi:10.1086/519979
12. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(3):564–567. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
13. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 p. [Zhivotovsky LA. Populyatsionnaya biometriya (Population Biometry), Moscow: Nauka, 1991. P. 271. In Russian].
14. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113–2121. doi:10.1534/genetics.105.048090
15. Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212 [Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, Samokhodskaya LM, Orlova Ya A. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212. In Russian].
16. Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N et al. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):633–641. doi:10.1177/1470320315515036
17. Liu D-X, Zhang Y-Q, Hu B, Zhang J, Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):898–909. doi:10.1177/1470320315584096
18. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):588–594. doi:10.1177/1470320311408465
19. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, Zaroui A, Frih A, Betbout F et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(4):4059–4065. doi:10.1007/s11033-011-1187-2
20. Yako YY, Balti EV, Matsha TE, Dzudie A, Kruger D, Sobngwi E et al. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(3):485–495. doi:10.1111/jch.13225
21. Haas U, Sczakiel G, Laufer S. MicroRNA-mediated regulation of gene expression is affected by disease-associated SNPs within the 3'-UTR via altered RNA structure. *RNA Biology.* 2012;9(6):924–937. doi:10.4161/rna.20497
22. Wei CC, Hase N, Inoue Y, Bradley EW, Yahiro E, Li M et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120(4):1229–1239. doi:10.1172/jci39345
23. Dungen HD, Kober L, Nodari S, Schou M, Otto C, Becka M et al. Safety and tolerability of the chymase inhibitor fulacimstat in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction-results of the CHIARA MIA 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(7):942–951. doi:10.1002/cpdd.633
24. Kanefendt F, Thuß U, Becka M, Boxnick S, Berse M, Schultz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel chymase inhibitor BAY 1142524 in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(4):467–479. doi:10.1002/cpdd.579
25. Amir RE, Amir O, Paz H, Sagiv M, Mor R, Sagiv M et al. Genotype-phenotype associations between chymase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in chronic systolic heart failure patients. *Genet Med.* 2008;10(8):593–598. doi:10.1097/GIM.0b013e3181804b9c
26. Orłowska-Baranowska E, Gora J, Baranowski R, Stoklosa P, Gadomska L, Pedzich-Placha E et al. Common genetic polymorphisms and haplotypes of chymase gene affect left ventricular hypertrophy in male patients with symptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl.1). doi:10.1093/eurheartj/ehf309.2604
27. Fukuda M, Ohkubo T, Katsuya T, Hozawa A, Asai T, Matsubara M et al. Association of a mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2002;25(2):179–184. doi:10.1291/hypres.25.179
28. Frossard PM, Malloy MJ, Lestringant GG, Kane JP. Haplotypes of the human renin gene associated with essential hypertension and stroke. *J Hum Hypertens.* 2001;15(1):49–55. doi:10.1038/sj.jhh.1001107
29. Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, Frossard PM. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28(4):339–344. doi:10.1291/hypres.28.339

30. Parchwani DN, Patel DD, Rawtani J, Dikshit N. Association of Mbo I-RFLP at the renin locus (rs2368564) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(4):431–438. doi:10.1007/s12291-015-0546-5

31. Valdez-Velazquez LL, Mendoza-Carrera F, Perez-Parra SA, Rodarte-Hurtado K, Sandoval-Ramirez L, Montoya-Fuentes H et al. Renin gene haplotype diversity and linkage disequilibrium in two Mexican and one German population samples. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):231–237. doi:10.1177/1470320310388440

32. Fu Y, Katsuya T, Asai T, Fukuda M, Inamoto N, Iwashima Y et al. Lack of correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphism of renin gene and essential hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2001;24(3):295–298. doi:10.1291/hypres.24.295

33. Mohana Vamsi U, Swapna N, Usha G, Vishnupriya S, Padma T. Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(3):242–247. doi:10.1177/1470320312459981

34. Afruza R, Islam LN, Banerjee S, Hassan MM, Suzuki F, Nabi AN. Renin gene polymorphisms in Bangladeshi hypertensive population. *J Genomics.* 2014;2:45–53. doi:10.7150/jgen.5193

35. Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В., Ливенцева М. М., Афонин В. Ю., Малюгин В. И. и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262 [Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, Liventseva MM, Afonin VYu, Malugin VI et al. Polygenic association of the renin-angiotensinaldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262. In Russian].

36. Lynch AI, Tang W, Shi G, Devereux RB, Eckfeldt JH, Arnett DK. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: the HyperGEN study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(2):133–140. doi:10.1038/jhh.2010.131

37. Park S, Lu KT, Liu X, Chatterjee TK, Rudich SM, Weintraub NL et al. Allele-specific expression of angiotensinogen in human subcutaneous adipose tissue. *Hypertension.* 2013;62(1):41–47. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01330

Информация об авторах

Тимашева Янина Римовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9918-6962;

Герасимова Кристина Александровна — магистр ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; ORCID: 0000-0002-4962-7344;

Туктарова Илсияр Авхатовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0001-6928-648X;

Эрдман Вера Викторовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0002-1219-3458;

Насибуллин Тимур Русланович — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Author information

Yanina R. Timasheva, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; ORCID: 0000-0002-9918-6962;

Kristina A. Gerasimova, Master's Student, Bashkir State University; ORCID: 0000-0002-4962-7344;

Ilsiyar A. Tuktarova, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-6928-648X;

Vera V. Erdman, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-1219-3458;

Timur R. Nasibullin, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-8823-8678.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:575.2:577.21

Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований

Е. В. Маздорова¹, В. Н. Максимов¹, П. С. Орлов¹,
С. Г. Шахматов¹, А. Н. Рябиков¹, М. И. Воевода^{1, 2},
С. К. Малютина¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Маздорова Екатерина Викторовна,
НИИТМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ
ИЦиГ СО РАН»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новоси-
бирск, Россия, 630089.
Тел.: 8 (383) 264–25–16.
E-mail: mazdorova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.01.22 и принята к печати 16.03.22.

Резюме

Многофакторность артериальной гипертензии (АГ) стимулирует изучение генетически детерминированной составляющей ее этиопатогенеза в различных популяциях. **Целью работы** является изучение ассоциаций артериального давления (АД) и АГ с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS, в исследовании «случай-контроль» на базе сибирской популяционной когорты. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — «случай-контроль» в группах 45–69 лет, сформированных на основе европеоидной популяционной когорты (г. Новосибирск). Группа «случай» включала лиц с АГ при установленном диагнозе АГ в возрасте до 50 лет ($n = 346$). Контроль включал парных по полу и возрасту лиц для случаев, имевших не менее 2 обследований (с интервалом 6 месяцев) и показавших уровни АД не выше «нормального» (ESH, 2018) ($n = 168$). Всего в анализ включено 514 человек. Использовали стандартизованные эпидемиологические методы исследования АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Однонуклеотидные полиморфизмы тестировали с помощью ПЦР в реальном времени (ABI 7900HT). В настоящий анализ включены 16 маркеров, отобранных по данным GWAS исследований (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440, rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). **Результаты.** Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозинкиназы (CSK) в мультивариантном логистическом регрессионном анализе отношение шансов (ОШ) иметь АГ у носителей генотипов AC/CC против AA составило 1,51 ($p = 0,043$) независимо от возраста и пола; повышенный риск частично объяснялся вкладом индекса массы тела (ИМТ). В отношении количественного фенотипа у женщин-носителей генотипа AA показатели диастолического АД (ДАД) были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов AC/CC ($p = 0,026$). В мультивариантном анализе rs653178 гена ATXN2 был ассоциирован с АГ независимо от возраста и ИМТ (CC против TT/TC; ОШ = 0,61; $p = 0,022$); эта связь реализовалась за счет вклада мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа в мультивариантном анализе носители генотипа CC имели более низкие показатели ДАД против TT/TC независимо от возраста и ИМТ

($p = 0,022$) за счет вклада мужчин. В мультивариантном анализе полиморфизм rs6773957 гена адипонектина (ADIPOQ) был ассоциирован с частотой АГ у женщин независимо от возраста (GG против AA/AG; ОШ = 0,29, $p = 0,001$). В нестандартизованном анализе получена ассоциация rs2384550 гена T box transcription factor (TBX3) с уровнем систолического АД (САД) у мужчин ($p = 0,043$), при сравнении гомозиготных групп уровень САД был выше у носителей генотипа AA против GG ($p = 0,013$), однако связь нивелировалась в мультивариантном анализе. **Выводы.** В исследовании «случай-контроль» из сибирской популяционной выборки выявлены ассоциации качественного и количественного фенотипов АД/АГ с полиморфизмом 4 генетических маркеров (генов CSK, ATXN 2, ADIPOQ, TBX3). Наши данные подтвердили (реплицировали) ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях, представили свидетельства новых ассоциаций, ранее надежно не показанных, и контекст-зависимостей связи АГ с молекулярными маркерами.

Ключевые слова: артериальное давление, эссенциальная гипертензия, генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, полногеномное ассоциативное исследование, популяция

Для цитирования: Маздорова Е. В., Максимов В. Н., Орлов П. С., Шахматов С. Г., Рябиков А. Н., Воевода М. И., Малиютина С. К. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57

Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies

E. V. Mazdorova¹, V. N. Maksimov¹, P. S. Orlov¹,
S. G. Shakhmatov¹, A. N. Ryabikov¹, M. I. Voevoda^{1,2},
S. K. Malyutina¹

¹ The Institute of Internal and Preventive Medicine Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Ekaterina V. Mazdorova,
The Institute of Internal
and Preventive Medicine Institute
of Cytology and Genetics,
175/1 B. Bogatkova str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
Phone: 8(383)264–25–16.
E-mail: mazdorova@mail.ru

Received 26 January 2022;
accepted 16 March 2022.

Abstract

The multifactorial genesis of hypertension (HTN) enforced the investigation of genetically determined component of its etiopathogenesis in various populations. **The aim** of present work is to assess the associations between blood pressure (BP) and HTN and polymorphism of a number of genetic markers identified according to GWAS data, in a case-control study based on Siberian population cohort. **Design and methods.** Design of the work — case-control study in the groups aged 45–69 years old based on a caucasoid population cohort (Novosibirsk). The group of cases included HTN subjects with established diagnosis of HTN under the age of 50 ($n = 346$). The control included subjects matched by sex and age to cases, and having at least 2 examinations (6 months apart) with BP levels not exceeding “normal” BP by ESH, 2018 ($n = 168$). A total of 514 people were included in the analysis. We used standardized epidemiological methods to assess HTN and cardiovascular diseases. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were tested using real-time PCR (ABI 7900HT). The analysis included 16 markers identified in GWAS studies (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440,

rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). **Results.** For the polymorphism rs1378942 of cytoplasmic tyrosine kinase gene (CSK), in a multivariable-adjusted logistic regression, the carriers of the AC/CC vs. AA genotypes had odds ratio (OR) of HTN of 1,51 ($p = 0,043$) independent of age and sex; this excess risk was partly explained by the impact of body mass index (BMI). With respect to the quantitative phenotype, women carrying the AA genotype had diastolic BP (DBP) value 5 mm Hg lower than carriers of AC/CC genotypes ($p = 0,026$). In a multivariable-adjusted analysis, the polymorphism rs653178 of ataxin-2 gene (ATXN2) was associated with HTN independent of age and BMI (CC vs TT/TC; OR = 0,61; $p = 0,022$); this relationship was realized due to the contribution of men ($p = 0,027$). With respect to the quantitative phenotype, in the multivariable analysis, the carriers of CC genotype had DBP value lower than those with TT/TC ($p = 0,022$) independent of age and BMI, and due to the contribution of men. In a multivariable-adjusted analysis, the polymorphism rs6773957 of adiponectin gene (ADIPOQ) was associated with HTN in women regardless of age and BMI (GG v. AA/AG; OR = 0,29; $p = 0,001$). In unadjusted analysis, we found the association between polymorphism rs2384550 of T box transcription factor gene (TBX3) and the level of systolic BP (SBP) in men ($p = 0,043$); when comparing homozygous groups, the level of SBP was significantly higher among carriers of the AA genotype versus GG ($p = 0,013$), but this association was attenuated to insignificant in a multivariate analysis. **Conclusions.** In a case-control study based on Siberian population sample, we found the associations between qualitative and quantitative phenotypes of BP/HTN and polymorphism of 4 SNPs (CSK, ATXN2, ADIPOQ, TBX3 genes). Our data replicated a number of positive results obtained in genome-wide studies, and we obtained the evidence of new associations not previously convincingly shown, and of the context dependency of the association between HTN and a number of molecular markers.

Key words: blood pressure, essential hypertension, genetic markers, single-nucleotide polymorphisms, full-genomic associative study, population

For citation: Mazdorova EV, Maksimov VN, Orlov PS, Shakhmatov SG, Ryabikov AN, Voevoda MI, Malyutina SK. Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022; 28(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57

Введение

Развитие артериальной гипертензии (АГ) как мультифакториального (или многофакторного) заболевания определяется взаимодействием генетически детерминированной предрасположенности и средовых факторов. Многими работами установлен достаточно высокий уровень наследуемости фенотипической вариабельности артериального давления (АД) — от 30 % до 50 % [1]. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) АГ занимает лидирующее положение в связи с высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением [2]. По данным 2015 года, около 1,13 миллиарда людей в мире страдают АГ [1], что приводит ежегодно к 10 миллионам смертей от ее осложнений [3]. Глобальное прогностическое значение и мультифакториальность АГ стимулируют изучение генетических звеньев ее этиопатогенеза.

В настоящее время идентифицировано более 1500 генов, которые ассоциированы с повышением уровня АД [4]. Из них около 200 обнаружены или подтверждены при выполнении GWAS, почти для 200 маркеров получены свидетельства связи с АГ в метаанализах [5–14]. В то же время существенная доля результатов противоречива, а полученные эффекты отдельных полиморфизмов слабы [13]. Эти факты являются подтверждением классического

представления о множестве факторов, влияющих на АД, которое определяется вкладом многих генов с незначительным эффектом каждого во взаимодействии со средовыми факторами.

Несомненно, несмотря на то, что в целом идентифицированные генетические маркеры объясняют небольшую долю фенотипической дисперсии (менее 5 %) [12], тем не менее на их основе уже тестируются генетические рискометры для оценки вероятности развития АГ. Причины недостаточной статистической значимости и отрицательных результатов репликации более ранних исследований, а также небольшая величина вклада генетических факторов по результатам полногеномных исследований могут быть связаны с методологией исследования (фенотип, дизайн), этническими особенностями, вкладом средовых факторов, недостаточной плотностью маркеров и другими технологическими параметрами, а также зависят собственно от сложности патогенеза АГ. Все это делает актуальным проведение реплицирующих исследований для различных этнических групп и популяций, проживающих в специфических условиях среды, отличающихся по характеру питания и целому ряду других факторов.

Целью настоящей работы является изучение ассоциаций АД и АГ с полиморфизмом ряда гене-

тических маркеров, идентифицированных по данным GWAS.

Данная работа представляет третью часть исследования генетических маркеров АГ в дизайне «случай-контроль» на базе российской (сибирской) популяционной когорты [15, 16].

Материалы и методы

На основе случайных популяционных выборок мужчин и женщин, которые были обследованы в рамках серии проектов по эпидемиологии ССЗ (более 9000, 98% выборок — европеоиды; в 2 районах Новосибирска,) были сформированы 2 группы 45–69 лет для исследования генетических маркеров АГ по дизайну «случай-контроль».

В группу «случай» вошли лица с АГ по критериям АД выше или равным 140/90 мм рт. ст. (ESC/ESH, 2018) и/или принимающие антигипертензивную терапию и при установленном диагнозе АГ в возрасте до 50 лет ($n = 346$; 206 мужчин и 140 женщин). В контрольную группу вошли лица, имевшие не менее 2 обследований (с интервалом не менее 6 месяцев) в течение нескольких лет и показавших уровни АД не выше «нормального» по классификации ESH, 2018; РМОАГ 2019 ($n = 168$; 127 мужчин и 41 женщина). «Контроль» включал лиц, парных по полу и возрасту лицам из группы «случай» в пропорции 2:1 (для 2 участников с АГ одного пола и близкого возраста подбирался 1 участник контроля того же пола и близкий по возрасту в диапазоне 3 лет). Всего в исследование включены 514 человек.

Собраны медицинские данные на основании стандартизованных опросников и медицинской документации (история АГ и антигипертензивная терапия; оценка наследственной отягощенности по АГ и ССЗ; социально-демографические характеристики). Также программа исследования включала опрос о поведенческих факторах риска (курении, потреблении алкоголя, уровне физической активности), измерение АД, антропометрию (рост, масса тела, окружности талии и бедер), оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях.

Клинические измерения АД выполнены в 2 сессиях, с промежутком в 1 неделю. После 5 минут отдыха АД измеряли последовательно 5 раз. Использовали автоматический цифровой тонометр АД (Omron M5–1, Япония). Персонал был обучен стандартизированной методике и регулярно проходил контроль качества измерения АД на основе рекомендаций Британского общества гипертензии (BHS).

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Образцы крови для экстракции ДНК хранили при температуре -70°C . Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT. В анализ в проекте в целом были включены 24 маркера, отобранных по данным GWAS исследований; в таблице 1 представлены накопленные в GWAS данные по селектированным маркерам. Настоящая работа включает анализ по 16 маркерам (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440, rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). Результаты по другим исследованным маркерам опубликованы ранее [15, 16].

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦГ СО РАН». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистического анализа использовали SPSS (v.13.0) и STATA (v.14.0). На первом этапе анализа оценивали соответствие частот генотипов, изучаемых ОНП, равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). При нормальном распределении статистическую значимость различий средних проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок. При отклонении от нормального распределения, сравнение проводили с помощью теста Крускала–Уоллиса, значимость различий дополнительно проверяли с помощью теста Манна–Уитни для двух независимых выборок. Определяли частоты генотипов и аллелей ОНП в группе АГ и контроле. Ассоциацию ОНП с факторными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности и анализа ANOVA (Хи-квадрат Пирсона; F Фишера). Вычисляли отношение шансов (ОШ) наличия заболевания в зависимости от генотипов. Дополнительно были сформированы дихотомизированные переменные для оценки связи с носительством определенного аллеля (аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные модели). Ассоциации с дихотомизированными генотипическими переменными оценивали в анализе ANOVA и логистической регрессии. Использовали одновариантные (нестандартизованные) модели и мультивариантные модели (с контролем по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ)). Для множественных сравнений проводили тест Bonferroni. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Таблица 1

**СЕЛЕКТИРОВАННЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Ссылка	N	N ОНП	Фенотип	Rs номер	Хромо- сома	Позиция	P	Ген
Org et al., 2009			АГ	rs11646213	16	81 200 152	$2,34 \cdot 10^{-6}$	CDH13
Newton-Cheh et al. (GBPGen), 2009	34,433	~2,500,000	САД	rs17367504	1	11 785 365	$1 \cdot 10^{-5}$	MTHFR
			САД	rs11191548	10	104 836 168	$3 \cdot 10^{-7}$	NT5C2
			САД	rs12946454	17	40 563 647	$4 \cdot 10^{-6}$	PLCD3
			ДАД	rs16998073	4	81 403 365	$7 \cdot 10^{-9}$	FGF5
			ДАД	rs1530440	10	63 194 597	$3 \cdot 10^{-6}$	C10orf107
			ДАД	rs653178	12	110 492 139	$1 \cdot 10^{-7}$	ATXN2
			ДАД	rs1378942	15	72 865 396	$6 \cdot 10^{-8}$	CSK
Levy et al. (CHARGE), 2009	29,136	~2,500,000	САД	rs1004467	10	104 584 497	$2 \cdot 10^{-6}$	CYP17A1
			САД	rs381815	11	16 858 844	$5,8 \cdot 10^{-7}$	PLEKH7
			САД	rs2681492	12	88 537 220	$3,0 \cdot 10^{-11}$	ATP2B1
			ДАД, АГ	rs2681472		88 533 090	$3,7 \cdot 10^{-8}$ $1,7 \cdot 10^{-8}$	
			САД, ДАД	rs3184504	12	110 368 991	$5,7 \cdot 10^{-7}$	SH2B3
			ДАД	rs2384550	12	113 837 114	$1,3 \cdot 10^{-7}$	TBX3
			ДАД	rs6495122	15	72 912 698	$8,1 \cdot 10^{-7}$	CPLX3
Ling et al., 2009	1986	500,000	Адиопо- нектин	rs6773957	3	93 068 851	$1 \cdot 10^{-7}$	ADIPOQ

Примечание: N — количество; ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — p-значение (уровень статистической значимости); Rs — обозначение полиморфизма по референсному сиквенсу человека.

Результаты

По результатам генотипирования определяли частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в группе АГ и контрольной группе, и оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). Распределение изучаемых ОНП соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В настоящей работе проведена сравнительная оценка частот генотипов для 16 ОНП в группах с АГ («случай») и нормотензией («контроль»). Также были оценены средние уровни АД для различных генотипов ОНП (в общей выборке и при распределении по полу).

При оценке распределения генотипов в группах АГ и нормотензии в нестандартизованных моделях (без поправок на другие факторы) был выявлен ряд связей с АГ, а также обнаружены пограничные показатели значимости, подвергнутые более подроб-

ной оценке. В таблицу 2 включены данные по обнаруженным изолированно у мужчин или женщин статистически значимым связям ОНП с АГ.

На втором этапе был выполнен мультивариантный анализ с различными вариантами моделей для дихотомизированных переменных изучаемых маркеров, показавших предварительные ассоциации с количественным фенотипом (АД) или качественным фенотипом (АГ). Ниже представлены результаты, включающие мультивариантные оценки.

Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозинкиназы (CSK) по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация с АГ ($p = 0,030$) и уровнем диастолического (ДАД) ($p = 0,042$ у женщин) (табл. 3, 4). ОШ иметь АГ для носителей генотипа АС составляет 1,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2; 2,5), $p = 0,013$. Генотип АА отрицательно связан с АГ, ОШ иметь АГ для носителей генотипа АА составляет 0,62 (95 % ДИ

Таблица 2

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ
В ГРУППАХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КОНТРОЛЕ (ОТДЕЛЬНО У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН,
45–69 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК)**

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		АГ		Разница долей	p
		n	% (95 % ДИ)	n	% (95 % ДИ)	% (95 % ДИ)	
Мужчины, n		118		176			
rs653178 ATXN2	TT	22	18,6 (12,6; 26,6)	42	23,9 (18,2; 30,7)	-7,9 (-16,5; 1,1)	0,025
	TC	56	47,5 (38,7; 56,4)	99	56,2 (48,9; 63,3)	-15,7 (-26,3; -4,5)	
	CC	40	33,9 (26,0; 42,8)	35	19,9 (14,7; 26,4)	23,6 (13,3; 33,4)	
p*	TTvsTC CCvsTT TCvsCC						1,000 0,068 0,037
Женщины, n		38		119			
rs1378942 CSK	AA	16	42,1 (27,8; 42,1)	30	25,2 (18,3; 37,3)	16,9 (0,3; 34,0)	0,050
	AC	13	34,2 (21,2; 50,1)	67	56,3 (47,3; 64,2)	-22,1 (-37,7; -3,8)	
	CC	9	23,7 (12,9; 39,2)	22	18,5 (12,6; 26,4)	5,20 (-8,1; 21,8)	
p*	AAvsAC AAvsCC ACvsCC						0,058 0,829 0,469
rs6773957 ADIPOQ	AA	2	5,3 (1,5; 17,3)	22	18,5 (12,6; 26,4)	-13,2 (-22,0; 1,9)	0,004
	AG	14	36,8 (23,4; 52,7)	62	52,1 (43,2; 60,9)	-15,3 (-31,3; 2,9)	
	GG	22	57,9 (42,2; 72,1)	35	29,4 (22,0; 38,1)	28,5 (10,5; 44,6)	
p*	GGvsAG GGvsAA AGvsAA						0,019 0,010 0,909

Примечание: ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал; ATXN2 — ген атаксина-2; CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; ADIPOQ — ген адипонектина; p — уровень значимости различий частот генотипов в группах артериальной гипертензии и контроле (таблицы сопряженности, Хи-квадрат Пирсона; ANOVA, F Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

0,41; 0,93) $p = 0,027$). В мультивариантном логистическом анализе обнаруженная в исследованной выборке связь сохранялась при стандартизации по полу и возрасту (AC/CC против AA; ОШ = 1,51 (95 % ДИ 1,01; 2,26), $p = 0,043$). При включении дополнительных ковариат контроль ИМТ нивелировал связь ($p = 0,315$). Эти данные предполагают, что связь носительства аллеля С с риском АГ модулируется вкладом массы тела. В отношении количественного фенотипа (уровень АД) мультивариантный анализ даже увеличил силу связи: у женщин-носителей генотипа AA показатели ДАД были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов AC/CC, ОШ = 2,48 (95 % ДИ 1,16; 5,31), $p = 0,026$ для дихотомизированных сравнений.

В обследованной выборке в нестандартизованном анализе подтверждена ассоциация ОНП rs653178 гена атаксина-2 (ATXN2) с частотой АГ у мужчин ($p = 0,025$) (табл. 5, 6). Генотип CC был отрицательно связан с АГ: в общей выборке ОШ иметь АГ у носителей CC составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов (ОШ = 0,61 (95 % ДИ 0,40; 0,94), $p = 0,026$). Эта связь реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин-носителей генотипа CC ОШ иметь АГ составило 0,48 по сравнению с TT/TC ($p = 0,009$). В мультивариантном логистическом анализе ассоциация данного полиморфизма с АГ сохранялась в общей выборке независимо от возраста и ИМТ (CC против TT/TC; ОШ = 0,61; $p = 0,022$) и реализовалась за счет вклада

Таблица 3

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS1378942 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ
ТИРОЗИНКИНАЗЫ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

rs1378942 (CSK)	Контрольная группа		АГ	
Генотипы	n	%	n	%
AA	62	39,5	85	28,8
AC	65	41,4	159	53,9
CC	30	19,1	51	17,3
p	0,030			
p* p* AAvsAC	0,028			
AAvsCC	1,000			
ACvsCC	0,578			
Аллели				
A	60,2		55,8	
C	39,8		44,2	
p, двустор. тест Фишера	0,205			
	n	%	n	%
Носители генотипа A/A	62	39,5	85	28,8
Носители других генотипов	110	60,5	257	71,2
Двусторонний тест Фишера	0,027			
ОШ	0,620			
95 % ДИ ОШ	0,413–0,932			
	n	%	n	%
Носители генотипа A/C	65	41,4	159	53,9
Носители других генотипов	92	58,6	136	46,1
p, двусторонний тест Фишера	0,013			
ОШ	1,655			
95 % ДИ ОШ	1,119–2,448			

Примечание: CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа в мультивариантном анализе у носителей генотипа CC были более низкие показатели ДАД, независимо от возраста и ИМТ ($p = 0,022$) за счет вклада мужчин.

В изученной выборке по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена адипонектина (ADIPOQ) с частотой АГ у женщин ($p = 0,004$) (табл. 7). ОШ иметь АГ среди женщин-носителей генотипа GG составило 0,3 по сравнению с носителями других генотипов (ОШ = 0,3 (95 % ДИ 0,14; 0,65), $p = 0,002$). В мультивариантном анализе обнаруженная связь сохранялась независимо от возраста (GG против AA/AG; ОШ=0,29 (95 % ДИ 0,14; 0,21), $p = 0,001$ у женщин). Включение ИМТ нивелировало ассоциацию, это предполагает, что связь полиморфизма rs6773957 с АГ модулируется массой тела. Для количественных фенотипов в исследованной выборке не выявлено ассоциаций с полиморфизмом rs6773957.

В обследованной когорте по нестандартизованным оценкам также была получена ассоциация

rs 2384550 гена T box transcription factor (TBX3) с уровнем систолического АД (САД) у мужчин ($p = 0,043$). При сравнении гомозиготных групп уровень САД был выше у носителей генотипа AA против GG ($p = 0,013$). Однако в мультивариантном анализе при различных вариантах стандартизации (по полу, возрасту, ИМТ) значимой связи полиморфизма rs 2384550 с АГ или уровнями АД не получено у мужчин и женщин исследованной выборки.

Обсуждение

В исследовании «случай-контроль» на основе популяционной выборки (Новосибирск) подтверждена ассоциация полиморфизма rs1378942 (ген c-src цитоплазматической тирозинкиназы; CSK) с наличием АГ. У носителей С аллеля частота АГ была в 1,5 раза выше против АА генотипа ($p = 0,043$) по данным мультивариантного анализа. У женщин-носителей генотипа АА показатели ДАД в среднем были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов АС/СС ($p = 0,026$). Подобная разница имеет клиническое значение и ассоциирована со снижением риска

Таблица 4

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS1378942 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН

rs1378942 (CSK)	Контрольная группа		АГ	
Генотипы	n	%	n	%
AA	16	42,1	30	25,2
AC	13	34,2	67	56,3
CC	9	23,7	22	18,5
p	0,050			
p* p* AAvsAC	0,058			
AAvsCC	0,829			
ACvsCC	0,469			
Аллели				
A	59,2		53,4	
C	40,8		46,6	
p, двусторонний тест Фишера	0,428			
	n	%	n	%
Носители генотипа AC	13	34,2	67	56,3
Носители других генотипов	25	65,8	52	43,7
p, двусторонний тест Фишера	0,025			
ОШ	2,48			
95 % ДИ ОШ	1,16–5,31			

Примечание: CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 5

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА RS653178 ГЕНА АТАКСИНА-2 (ATXN2) В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

rs653178 (ATXN2)	Контрольная группа		АГ	
Генотипы	n	%	n	%
ТТ	28	18,0	62	21
ТС	76	48,7	164	55,6
СС	52	33,3	69	23,4
p	0,076			
p* ТТvsТС	1,000			
ССvsТТ	0,219			
ТСvsСС	0,099			
Аллели				
Т	42,3		48,8	
С	57,7		51,2	
p, двусторонний тест Фишера	0,068			
	n	%	n	%
Носители генотипа СС	52	33,3	69	23,4
Носители других генотипов	104	66,7	226	76,6
p, двусторонний тест Фишера	0,026			
ОШ	0,611			
95 % ДИ ОШ	0.398–0.937			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 6

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS653178 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АТАКСИНА-2 (ATXN2)
В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У МУЖЧИН**

rs653178 (ATXN2)	Контрольная группа		АГ	
Генотипы	n	%	n	%
ТТ	22	18,6	42	23,9
ТС	56	47,5	99	56,2
СС	40	33,9	35	19,9
p	0,025			
p* ТТvsТС	1,000			
ССvsТТ	0,068			
ТСvsСС	0,037			
Аллели				
Т	42,3		52,0	
С	57,7		48,0	
Двусторонний тест Фишера	0,023			
ОШ	1,48			
95% ДИ ОШ	1,06–2,06			
	n	%	n	%
Носители генотипа СС	40	34,2	35	19,9
Носители других генотипов	78	65,8	141	80,1
Двусторонний тест Фишера	0,009			
ОШ	0,480			
95% ДИ ОШ	0,28–0,81			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 7

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS6773957 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ)
В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН**

rs6773957 (ADIPOQ)	Контрольная группа		АГ	
Генотипы	n	%	n	%
AA	2	5,3	22	18,5
AG	14	36,8	62	52,1
GG	22	57,9	35	29,4
p	0,004			
p* GGvsAG	0,019			
GGvsAA	0,010			
AGvsAA	0,909			
Аллели				
A	24,3		44,5	
G	75,7		55,5	
p, двусторонний тест Фишера	0,002			
ОШ	0,4			
95% ДИ ОШ	0,22–0,72			
	n	%	n	%
Носители генотипа GG	22	57,9	35	29,4
Носители других генотипов	16	42,1	84	70,6
p, двусторонний тест Фишера	0,002			
ОШ	0,30			
95% ДИ ОШ	0,14–0,65			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

мозгового инсульта на 34% и риска ишемической болезни сердца на 21% [17], что, однако, не касается лиц со средним уровнем ДАД менее 70 мм рт. ст. Направление выявленной нами ассоциации соответствует данным полногеномного исследования GlobalBPgen и объединенного метаанализа с исследованием CHARGE [8], где была показана высокозначимая ассоциация С аллеля с увеличением ДАД (0,48 мм рт. ст., $p = 6 \cdot 10^{-8}$) и АГ (ОШ = 1,1). На сегодня механизм ассоциации указанного полиморфизма с уровнем АД неясен, частично он может быть связан с участием гена CSK в ангиотензин-2 зависимой пролиферации гладкомышечных клеток [6] и сосудистом ремоделировании [18].

В обследованной нами выборке подтверждена ассоциация частоты АГ с полиморфизмом rs653178 (ген *ataxin2*; *ATXN2*) у мужчин ($p = 0,027$). Генотип СС был отрицательно связан с АГ — в общей выборке по мультивариантным оценкам ОШ иметь АГ у носителей СС составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов ($p = 0,022$) и реализовалось в основном за счет мужчин. С генотипом СС ассоциировался более низкий уровень ДАД у мужчин ($p = 0,045$). Так, в GWA исследовании CHARGE была выявлена связь *ATXN2* (rs653178) с уровнем САД и ДАД [6]. По данным GlobalBPgen показана ассоциация ДАД с данным полиморфизмом: ДАД было ниже у носителей частого аллеля С [8]. Значимость локуса SH2B3/*ATXN2* в отношении АГ была подтверждена в объединенном метаанализе этих проектов. Таким образом, полученные нами результаты соответствуют данным GlobalBPgen и CHARGE. В ряде работ отмечена плейотропность локуса 12q24, включая связи с сахарным диабетом 1-го типа, гипертензией, уровнем АД, целиакией. Также показана плейотропность rs653178 локуса *ATXN2*-SH2B3 с периферическим атеросклерозом, инфарктом миокарда [19]. Предполагается также корегуляторный механизм регуляции АД несколькими генами, запуск которого связан с распространенным вариантом rs3184504 *ATXN2* или прокси ОНП [20]. Следует отметить, что нами выявлена контекст-зависимость данной ассоциации, которая реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин-носителей генотипа СС ОШ иметь АГ составило 0,43 по сравнению с ТТ/ТС ($p = 0,027$) независимо от возраста и ИМТ.

В изученной выборке получена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена *ADIPOQ* с частотой АГ у женщин. ОШ иметь АГ у женщин для генотипов GG против AA/AG составило 0,29 ($p = 0,001$) независимо от возраста. Однако связь существенно объяснялась вкладом массы тела. Этот результат в отношении АГ является относительно новым, но

согласуется с показанными в мировой литературе его ассоциациями с патогенетическими феноменами, потенциально вовлеченными в механизм регуляции АД. Так, по данным ряда работ описаны ассоциации rs6773957 полиморфизма гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина — в Framingham Offspring Study [21], в исследовании смешанной мультиэтнической популяции [22]. В метаанализе 17 исследований «случай-контроль», включающих $n = 12\,465$ [23], показана гетерогенность ассоциаций полиморфизмов гена *ADIPOQ* с риском ишемической болезни сердца в европейских и азиатских популяциях. В нашем исследовании показана контекст-зависимость этой ассоциации от женского пола и ИМТ. В недавнем метаанализе (4837 случаев АГ, 5618 контролей) показаны ассоциации АГ еще с несколькими полиморфизмами гена *ADIPOQ*: повышенный риск АГ, связанный с аллелем G полиморфизма rs2241766, с рецессивным генотипом GG rs266729, и сниженный риск АГ, связанный с аллелем T rs1501299 в европеоидной подгруппе [24]. В другом недавнем метаанализе также показана связь АГ с rs2241766 (G vs. T: ОШ = 1,10; 95% ДИ 1,01; 1,21) [25].

В обследованной выборке в условиях стандартизации не подтверждена ассоциация ОНП rs2384550 гена *TBX3* с уровнями АД или АГ. Предварительно замеченные отличия по уровням АД в гомозиготных группах (более высокое САД у носителей генотипа AA против GG) не сохранялись при учете возраста и требуют анализа в больших выборках. В объединенном метаанализе GlobalBPgen и CHARGE была идентифицирована связь *TBX3*/*TBX5* с уровнем АД в европеоидных популяциях [8]. Исследование E. R. Fox и соавторов (2011) показало АД-ассоциированные ОНП локусов SH2B3, *TBX3*/*TBX5* и CSK /*ULK3* для афроамериканской популяции [26].

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Так, объем групп относительно невелик (514 человек). Однако группы «случай» и «контроль» отбирались из случайных популяционных выборок (более 9000) с соблюдением четких критериев. В группу «случай» вошли лица с установленным диагнозом АГ в возрасте до 50 лет; в контрольную группу вошли лица, имевшие не менее 2 обследований (с интервалом не менее 6 месяцев) в течение нескольких лет и показавших уровни АД не выше «нормального» по современным рекомендациям (ESC/ESH, 2018). И маловероятно, что изменение объема обследованных повлияло бы на уже выявленные ассоциации.

Офисное измерение АД на скрининге может иметь погрешности. Однако стандартизованное

трехкратное измерение АД и дублирующие вопросы о лечении минимизируют это ограничение. Кроме того, формирование групп было сфокусировано на включение манифестных случаев АГ, диагностированных до 50 лет, и манифестной нормотензии, и пограничные случаи не были зоной интереса. Также в выборке для генетической части работы мы проводили повторные измерения и собрали медицинскую документацию для надежной верификации групп, соответственно, ограничение офисных измерений не влияло на результаты анализа.

Заключение

В целом в результате анализа связи целевых качественного и количественного фенотипов АД/АГ с генетическими маркерами в выборке из сибирской популяции был подтвержден (реплицирован) ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях мирового уровня, и получены новые данные по ассоциациям, ранее убедительно не показанным, и по контекст-зависимости связи АГ с рядом молекулярных маркеров. Подтверждены ассоциация полиморфизма rs1378942 (ген *c-scr* цитоплазматической тирозинкиназы; CSK) с наличием АГ и ассоциация частоты АГ с полиморфизмом rs653178 (ген *ataxin2*; ATXN2) у мужчин ($p = 0,027$), а также показана ассоциация полиморфизма rs6773957 гена *ADIPOQ* с частотой АГ у женщин.

Репликация ряда ассоциаций генетических маркеров, селективированных по данным GWAS, с АГ/АД в независимой выборке из российской европеоидной популяции, существенно отличающейся от ряда исследованных зарубежных популяций этнически, климато-географически, по профилю факторов риска и уровню ССЗ (например, высокой смертности от ССЗ и распространенности АГ), предполагает единые механизмы вовлеченности идентифицированных локусов в патогенез АГ. Накопление конкретных данных по генетической детерминации риска АГ приближает перспективы разработки новых стратегий профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность профессору М. Вобак за помощь в планировании работы; Л. В. Щербакковой, Е. Г. Веревкину за участие в создании базы данных. / The authors express their gratitude to Professor M. Bobak for his help in planning the work; L. V. Shcherbakova, E. G. Verevkinina for participating in the creation of the database.

Финансирование / Funding

Работа поддержана бюджетом РАН (№ 122031700094-5). / The work was supported by the budget of the Russian Academy of Sciences (no. 122031700094-5).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization (WHO). WHO/DCO/WHD/2013.2. April 2013. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043
4. Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v. 7.7). URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>
5. Adeyemo A, Gerry N, Chen G, Herbert A, Doumatey A, Huang H et al. A genome-wide association study of hypertension and blood pressure in African Americans. *PLoS Genet*. 2009;5(7):e1000564. doi:10.1371/journal.pgen.1000564
6. Levy D, Ehret G, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009;41(6):677–87. doi:10.1038/ng.384
7. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, Gieger Ch, Lichtner P, Klopp N et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(12):2288–2296. doi:10.1093/hmg/ddp135
8. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(6):666–676. doi:10.1038/ng.361
9. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661–678.
10. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016;48(10):1171–1184. doi:10.1038/ng.3667
11. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, Shi G, Johnson T, Johnson AD et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nat Genet*. 2011;43(10):1005–1011. doi:10.1038/ng.922
12. Wang Y, Wang JG. Genome-wide association studies of hypertension and several other cardiovascular diseases. *Pulse (Basel)*. 2019;6(3–4):169–186. doi:10.1159/000496150
13. Ji LD, Tang NLS, Xu ZF, Xu J. Genes regulate blood pressure, but “environments” cause hypertension. *Front Genet*. 2020;11:580443. doi:10.3389/fgene.2020.580443
14. Curtis D. Analysis of 200,000 exome-sequenced UK biobank subjects implicates genes involved in increased and decreased risk of hypertension. *Pulse (Basel)*. 2021;9(1–2):17–29. doi:10.1159/000517419

15. Максимов В. Н., Орлов П. С., Малюткина С. К., Маздорова Е. В., Никитин Ю. П., Воевода М. И. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):73–76. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-73-76 [Maximov VN, Orlov PS, Malyutina SK, Mazdorova EV, Nikitin YP, Voevoda MI. Association of genetic markers in hypertensive disease in Siberian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):73–76. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-73-76. In Russian].

16. Малюткина С. К., Максимов В. Н., Орлов П. С., Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Никитин Ю. П. и др. Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):8–3. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-8-13 [Malyutina SK, Maksimov VN, Orlov PS, Mazdorova EV, Ryabikov AN, Nikitin YP et al. The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):8–13. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-8-13. In Russian.]

17. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–774. doi:10.1016/0140-6736(90)90878-9

18. Lee H, Kang Ji, Kim S, Ji S, Park S, Kim M et al. Gene silencing and haploinsufficiency of *esr* increase blood pressure. *PLoS One*. 2016;11(1): e0146841. doi:10.1371/journal.pone.0146841

19. Kullo I, Shameer K, Jouni H, Lesnick TG, Pathak J, Chute CG et al. The *ATXN2-SH2B3* locus is associated with peripheral arterial disease: an electronic medical record-based genome-wide association study. *Front Genet*. 2014;5:166. doi:10.3389/fgene.2014.00166

20. Zeller T, Schurmann C, Schramm K, Müller C, Kwon S, Wild P et al. Transcriptome-wide analysis identifies novel associations with blood pressure. *Hypertension*. 2017;70(4):743–750. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09458

21. Hivert M, Manning A, McAteer J, Florez J, Dupuis J, Fox C et al. Common variants in the adiponectin gene (*ADIPOQ*) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2008;57(12):3353–3359. doi:10.2337/db08-0700

22. Ling H, Waterworth D, Stirnadel H, Pollin T, Barter P, Kesaniemi A et al. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):737–744. doi:10.1038/oby.2008.625

23. Yang Y, Zhang F, Ding R, Wang Y, Lei H, Hu D. Association of *ADIPOQ* gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis based on 12 465 subjects. *Thromb Res*. 2012;130(1):58–64. doi:10.1016/j.thromres.2012.01.018

24. Fan W, Qu X, Jing Li, Wang X, Bai Y, Cao Q et al. Association of single nucleotide polymorphisms in *ADIPOQ* gene with risk of hypertension: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41683. doi:10.1038/srep41683

25. Yu Ji, Liu L, Li Zh, Wang Y, Zhang W, Jin Y et al. Association of single nucleotide polymorphisms in *ADIPOQ* gene with risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2021;12(5):90–101.

26. Fox ER, Young JH, Li Y, Dreisbach AW, Keating BJ, Musani SK et al. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. *Hum Mol Genet*. 2011;20(11):2273–2284. doi:10.1093/hmg/dd

Информация об авторах

Маздорова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-0415-6478;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-7165-4496;

Орлов Павел Сергеевич — научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9371-2178;

Рябиков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9868-855X;

Шахматов Сергей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-5269-1008;

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, специалист по гражданско-правовому договору НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», директор ФИЦ ФТМ, ORCID: 0000-0001-9425-413X;

Малюткина Софья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-6539-0466.

Author information

Ekaterina V. Mazdorova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0003-0415-6478;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0002-7165-4496;

Pavel S. Orlov, Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9371-2178;

Andrey N. Ryabikov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9868-855X;

Sergey G. Shakhmatov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-5269-1008;

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Specialist in Civil Law Contract, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, ORCID: 0000-0001-9425-413X;

Sofia K. Malyutina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine. Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-056.52

Факторы кардиометаболического риска и генетические полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста

В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, Вл. С. Чулков,
Е. Д. Панкова, С. А. Мартынов, В. И. Манжос

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:

Чулков Василий Сергеевич,
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ»
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск,
Россия, 454092.
E-mail: vschulkov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
06.02.22 и принята к печати 24.03.22.

Резюме

Возросшая распространенность ожирения и связанных с ним кардиометаболических заболеваний продолжает привлекать внимание во всем мире. Именно роль ренин-ангиотензиновой системы может быть связующим звеном между ожирением, с одной стороны, и сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями — с другой. **Цель исследования** — провести комплексную оценку кардиометаболических факторов риска и полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах среди молодых людей. **Материалы и методы.** Общая выборка составила 251 человека, разделенных на четыре группы: группа 1 — метаболически здоровые лица с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ($n = 62$); группа 2 — метаболически нездоровые лица с нормальным ИМТ ($n = 57$); группа 3 — лица с метаболически здоровой избыточной массой тела /ожирением ($n = 16$); группа 4 — лица с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением ($n = 116$). Все участники ответили на специально разработанную анкету. Были оценены антропометрические, клинические и биохимические параметры, полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина II типа 1 (rs5186), полиморфизм M235T гена ангиотензиногена (rs699), полиморфизм T174M гена ангиотензиногена (rs4762), I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4340). Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови были также выявлены у лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением. **Результаты.** У лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением выявлена более высокая частота сочетания ожирения с артериальной гипертензией в сочетании с более высокой частотой «мутантного» аллеля T гена ангиотензиногена AGTM235T. Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови были также выявлены у лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, генные полиморфизмы, метаболические фенотипы, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, адипокины

Для цитирования: Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Мартынов С. А., Манжос В. И. Факторы кардиометаболического риска и генетические полиморфизмы ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28(1):58–66. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-58-66

Cardiometabolic risk factors and renin-angiotensin system polymorphisms in young individuals with various metabolic phenotypes

V. S. Chulkov, E. S. Gavrilova, Vl. S. Chulkov,
E. D. Pankova, S. A. Martynov, V. I. Manzhos
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:
Vasily S. Chulkov,
South Ural State Medical University,
64 Borovskogo street, Chelyabinsk,
454092 Russia.
E-mail: vschulkov@rambler.ru

Received 06 February 2022;
accepted 24 March 2022.

Abstract

Background. The increased prevalence of obesity and associated cardiometabolic diseases attract attention worldwide. Renin-angiotensin system can link obesity and cardiovascular and metabolic diseases. **Objective.** To access a comprehensive assessment of cardiometabolic risk factors and gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in metabolic phenotypes among young individuals. **Design and methods.** The sample consisted of 251 individuals, who were divided into four groups: group 1 — metabolically healthy individuals with normal body mass index (BMI) (n = 62); group 2 — metabolically unhealthy individuals with normal BMI (n = 57); group 3 — metabolically healthy overweight/obese individuals (n = 16); group 4 — metabolically unhealthy overweight/obese individuals (n = 116). All participants answered a questionnaire designed for this study. Anthropometric, clinical and biochemical parameters were assessed. The following polymorphisms were evaluated: A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene (rs5186), M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (rs699), T174M polymorphism of the angiotensinogen gene (rs4762), I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4340). **Results.** In young individuals with metabolically unhealthy overweight/obesity, a higher frequency of coexistent abdominal obesity and hypertension was found in combination with a higher frequency of the allele T of AGT 235M/T. The greater differences in carbohydrate and lipid metabolism in combination with a higher serum levels of leptin and low serum concentrations of adiponectin were also found in young individuals with metabolically unhealthy overweight/obesity.

Key words: hypertension, renin-angiotensin system, gene polymorphisms, metabolic phenotypes, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, adipokines

For citation: Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VIS, Pankova ED, Martynov SA, Manzhos VI. Cardiometabolic risk factors and renin-angiotensin system polymorphisms in young individuals with various metabolic phenotypes. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):58–66. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-58-66

Введение

Распространенность избыточной массы тела, ожирения и связанных с ними кардиометаболических заболеваний растет во всем мире и остается современной пандемией [1]. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 года частота ожирения выросла почти втрое, и в 2016 году примерно 2 миллиарда взрослых во всем мире характеризовались наличием избыточной массы тела или ожирения [2]. Такие патофизиологические механизмы, как резистентность к инсулину, воспаление и высокий уровень атерогенных липидов в плазме крови при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), связаны с увеличением накопления жировой массы и ожирением. Кроме того, ожирение вызывает ряд изменений в структуре и функции сердца, способствуя развитию сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда [3, 4]. На протяжении многих десятилетий ренин-ангиотензиновая система (РАС) признается ведущей в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе многих ССЗ. По мнению некоторых авторов, именно РАС представляет собой возможную связь между ожирением и ССЗ [5, 6]. Действительно, повышенное содержание некоторых компонентов РАС было связано с ССЗ и ожирением, например, экспрессия генов РАС повышается в висцеральной жировой ткани людей с ожирением, а выработка ангиотензина II (АТII) также увеличивается при ожирении [7, 8]. Этот пептид стимулирует пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и вызывает гипертрофию кардиомиоцитов, дисфункцию эндотелия и сужение сосудов, что приводит к ремоделированию сердца и сосудов [9]. Соответственно, повышенная активность ангиотензинпревращающего фермента связана с повышением уровня АТII, который обуславливает большинство негативных эффектов вазоконстрикторных компонентов РАС [10]. Уровни компонентов РАС в крови в основном регулируются балансом воды и натрия, но также зависят от генных полиморфизмов. Генетические полиморфизмы компонентов РАС были связаны с некоторыми ССЗ и метаболическими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ) и метаболический синдром [11, 12]. Среди них наибольшее количество исследований посвящено изучению ассоциаций полиморфными вариантами генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT) и рецептора 1-го типа к АТII (AGTR1). Однако, несмотря на то, что некоторые авторы изучали этот вопрос в последние годы, нет единого мнения о влиянии некоторых полиморфизмов РАС при избыточной массе тела и ожи-

рении [13]. Представляется актуальным изучение полиморфизмов РАС и их ассоциации с факторами кардиометаболического риска при различных метаболических фенотипах у лиц молодого возраста.

Цель исследования — провести комплексную оценку кардиометаболических факторов риска и полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при различных метаболических фенотипах среди молодых людей.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, протокол № 11 от 09.11.2013 г., с изменениями от 22.02.2019 г. (протокол № 7). Все участники дали письменное информированное согласие.

Тип исследования: проспективное кросс-секционное исследование.

Критерии включения: молодой возраст (18–44 лет); информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии обострения или декомпенсации, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, беременность и период лактации.

Общая выборка составила 251 человек, в число которых вошли молодые люди и сотрудники больницы, обратившиеся к участковому терапевту или кардиологу ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска» по разным причинам за период 2013–2016 гг.

Все участники заполнили специально разработанную анкету. Проводился общий осмотр, измерялись АД, окружность талии (ОТ), масса тела и рост. Для оценки сыровоточных показателей и молекулярного анализа проводился забор крови путем венопункции.

Выборка была распределена на четыре группы в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и критериев метаболического статуса. В качестве пороговых значений принималось отклонение четырех из пяти перечисленных показателей: общий холестерин (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л при отсутствии лечения, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин и $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) $\geq 2,8$ [14]. В соответствии с вышеуказанными критериями, исследуемые респонденты были разделены на 4 группы: группа 1 — метаболически здоровые лица с нормальным ИМТ ($n = 62$); группа 2 — ме-

таболически нездоровые лица с нормальным ИМТ ($n = 57$); группа 3 — лица с метаболически здоровой избыточной массой тела/ожирением ($n = 16$); группа 4 — лица с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением ($n = 116$). Антропометрические характеристики, включая массу тела, рост и ОТ, определяли стандартными методами. Рост измеряли в метрах с помощью ростомера. Масса тела измерялась с помощью стандартных весов. Во время измерения люди были босиком и одеты только в легкую одежду. ОТ измеряли стандартными методами, предложенными ВОЗ, посередине между краем последнего ребра и подвздошным гребнем подвздошной кости. ИМТ рассчитывали путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). АД измеряли после 5-минутного отдыха в положении полусидя с помощью автоматического тонометра B. Well WA-55 (Великобритания). АД определяли не менее 3 раз на правом плече, в анализе использовали среднее значение.

Образцы крови были взяты после 12 часов голодания. Анализ всех образцов крови был проведен в лаборатории ГАУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Челябинска» в день сбора крови с использованием автоматического анализатора Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония). Определяли уровни ОХС, ХС ЛПВП, ТГ энзиматическим методом с использованием стандартных наборов «Ольвекс-Диагностикум» (Россия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = ОХС - (ТГ / 2,2 + ХС\ ЛПВП) (ммоль/л)$. Глюкозу крови натощак измеряли ферментативным колориметрическим методом (набор реагентов «Вектор-Бест»). Инсулин сыворотки крови определяли иммуноферментным анализом на иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (НТИ, США) с использованием тест-системы Monobind (США). Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле: $НОМА-IR = \text{инсулин натощак} (мкЕд/мл) \times \text{глюкоза натощак} (ммоль/л) / 22,5$.

Уровни лептина и общего циркулирующего адипонектина в сыворотке измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа для количественного определения лептина (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада) и адипонектина человека (AssayPro, США).

Геномную ДНК извлекали из лейкоцитов периферической крови, стабилизированной ЭДТА с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» и анализировали на ПЦР-анализаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Были изучены полиморфизм A1166C гена рецептора АТII типа 1 (rs5186), полиморфизм M235T гена ангиотензиногена (rs699), полиморфизм T174M гена ангиотензиногена (rs4762),

I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (rs4340).

Статистический пакет MedCalc (Version 20.015; MedCalc, 2021, Бельгия) был использован для выполнения статистического анализа. Непрерывные переменные были описаны как среднее $\pm$ стандартное отклонение при нормальном распределении и как медиана и интерквартильный размах — при распределении, отличном от нормального. Дихотомические переменные были представлены в виде частот и процентов. Тест Шапиро–Уилка был применен для оценки нормальности распределения. Применялись критерии Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, точный тест Фишера. Уровень статистической значимости был выбран $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты в группе метаболически нездорового ожирения (группа 4) оказались старше по сравнению с другими группами при отсутствии значимых половых различий. У каждого второго молодого пациента в группах с ожирением (группы 2 и 4) выявлялась АГ. В группах метаболически нездорового ожирения чаще отмечалось табакокурение и выявлялись нарушения углеводного обмена по сравнению с другими группами. Дислипидемия выявлялась чаще в группах метаболически нездорового фенотипа (у каждого второго в группе 2 и практически у всех лиц в группе 4). Следует подчеркнуть, что ни один из включенных пациентов не принимал ни антигипертензивные препараты, ни препараты, влияющие на липидный и углеводный обмен, в постоянном режиме.

Наиболее значимые метаболические изменения (таблица 2) были обнаружены при метаболически нездоровой избыточной массе тела/ожирении (группа 4): более высокие показатели глюкозы сыворотки крови натощак, иммунореактивного инсулина и индекса НОМА-IR на фоне более высоких значений ОХС, ХС ЛПНП и ТГ в сочетании с более низкими значениями ХС ЛПВП.

Величины сывороточных адипокинов сыворотки крови представлены на рисунках 1 и 2. Наиболее высокие значения лептина и более низкие значения адипонектина оказались в группе 4 в сравнении с другими группами. При этом следует отметить, что во всех группах уровни лептина были значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами во всех группах, а уровни адипонектина — ниже у мужчин только в группах 3 и 4. Соотношение адипонектин/лептин было значительно ниже у лиц с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр		Группа 1 n = 62	Группа 2 n = 57	Группа 3 n = 16	Группа 4 n = 116	р-значение
Возраст, годы		25; 22–31	28; 23–38	30; 24–36	36; 29–41	$p_{4-1,2} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
Женщины, % (n)		61,3 (38)	52,6 (30)	31,3 (5)	47,4 (55)	$p > 0,05$
Мужчины, % (n)		38,7 (24)	47,4 (27)	68,7 (11)	52,6 (61)	$p > 0,05$
Избыточная масса тела, % (n)		0	0	68,7 (11)	51,7 (60)	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
Абдоминальное ожирение, % (n)		0	0	31,3 (5)	48,3 (56)	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
ИМТ, кг/м ²		21,4 ± 2,2	22,7 ± 1,8	28,4 ± 2,7	31,0 ± 4,9	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
ОТ, см	мужчины	79,9 ± 8,0	84,9 ± 6,5	98,9 ± 6,3	101,6 ± 8,0	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
	женщины	72,3 ± 8,3	73,3 ± 7,3	92,6 ± 8,0	98,1 ± 13,5	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
Систолическое АД, мм рт. ст.		118; 106–122	120; 110–124	123; 119–128	126; 120–130	$p_{4-1,2} < 0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.		78; 70–80	80; 70–82	80; 70–83	82; 70–84	$p > 0,05$
АГ, % (n)		16,1 (10)	31,6 (18)	50 (8)	49,1 (57)	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,029$ $p_{1-3} = 0,004$
Курение, % (n)		9,7 (6)	7,0 (4)	18,8 (3)	29,3 (34)	$p_{1-4} = 0,003$ $p_{2-4} < 0,001$
Наследственность по ранним ССЗ, % (n)		35,5 (22)	36,8 (21)	43,8 (7)	37,9 (44)	$p > 0,05$
Дислипидемия, % (n)		12,9 (8)	57,9 (33)	18,8 (3)	81,9 (95)	$p_{4-1,2,3} < 0,001$ $p_{2-1,3} < 0,001$
Нарушение углеводного обмена, % (n)		1,6 (1)	1,8 (1)	0 (0)	15,5 (18)	$p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,004$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$ (среднее и стандартное отклонение) при нормальном распределении и как Me; Q25–75 % (медиана и интерквартильный размах) — при отличном от нормального распределения.

рении (0,2; 0,1–0,7 против 0,9; 0,6–2,0 в группе 1, 0,6; 0,4–1,8 в группе 2, 1,1; 0,2–3,1, $p_{4-1,2,3} < 0,05$), причем наиболее низкое соотношение отмечалось у женщин во всех группах.

Исследование изучаемых генетических полиморфизмов было выполнено у 59 пациентов в группе 1, у 49 пациентов в группе 2, у 13 пациентов в группе 3 и у 64 пациентов в группе 4 (табл. 3).

Среди лиц с метаболически нездоровым ожирением выявлена более высокая частота «мутантного» Т-аллеля гена ангиотензиногена AGTM235T (rs699) по сравнению с группой 1 (отношение шансов (ОШ) 2,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–5,4; $p = 0,009$), группой 2 (ОШ 3,9; 95 % ДИ 1,8–8,7; $p < 0,001$) и группой 3 (ОШ 4,0; 95 % ДИ 1,1–14,4; $p = 0,034$).

Различий в частоте «мутантных» аллелей и генотипов полиморфизмов генов AGTR1 1166 A/C, AGT 174T/M и ACE I/D в исследуемых группах не обнаружено.

Обсуждение

Инсулинорезистентность является ключевым компонентом кардиометаболических нарушений, объединяющих АГ, ожирение и нарушения углеводного обмена, что также тесно взаимосвязано с ренин-ангиотензиновой системой. Первые наблюдения, связанные с этим фактом, относятся к исследованиям конца девяностых — начала двухтысячных годов, в которых было показано, что блокада РАС с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензино-

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Группа 1 n = 62	Группа 2 n = 57	Группа 3 n = 16	Группа 4 n = 116	р-значение
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,4	5,1 ± 0,5	5,3 ± 0,6	5,5 ± 0,6	$p_{4-1,2} < 0,001$ $p_{4-3} = 0,02$
Инсулин, мкЕд/мл	7,7; 6,5–9,4	19,5; 12,6–46,3	7,9; 5,6–9,9	16,1; 10,5–30,0	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
Индекс НОМА-IR	1,6; 1,4–2,0	4,2; 2,9–10,5	1,8; 1,0–2,4	3,5; 2,1–5,9	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
ОХ, ммоль/л	4,4 ± 0,6	5,2 ± 1,1	4,6 ± 0,6	5,6 ± 1,1	$p_{3,4-1,2} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1 ± 0,6	2,8 ± 1,1	2,1 ± 0,6	3,5 ± 0,6	$p_{4-1,2,3} < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,0 ± 0,5	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,9	1,3 ± 0,5	$p_{4-1,2,3} < 0,001$
ТГ, ммоль/л	0,6; 0,5–1,0	0,9; 0,6–1,1	0,8; 0,7–1,0	1,4; 0,9–2,1	$p_{4-1,2,3} < 0,001$

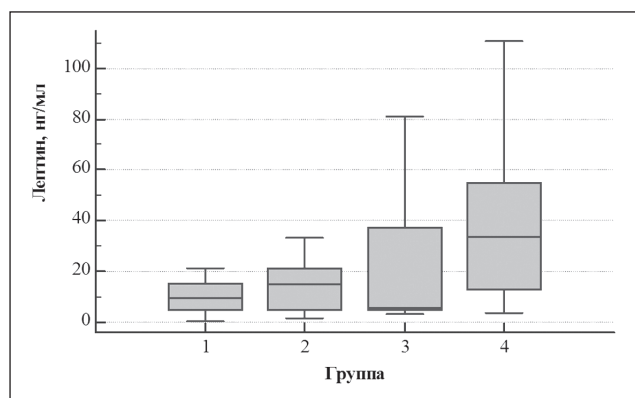
Примечание: НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$ (среднее и стандартное отклонение) при нормальном распределении и как Ме; Q25–75 % (медиана и интерквартильный размах) — при отличном от нормального распределения.

Таблица 3

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Гены	Аллели, генотипы	Группа 1 (n = 59)	Группа 2 (n = 49)	Группа 3 (n = 13)	Группа 4 (n = 64)	р-значение
A1166C ATR1 (rs5186), абс (%)	C/C	7 (11,9)	6 (12,2)	4 (30,8)	28 (43,8)	$p > 0,05$
	A/C	18 (30,5)	17 (34,7)	0 (0)	3 (4,7)	$p > 0,05$
	A/A	24 (40,7)	26 (53,1)	9 (69,2)	33 (51,6)	$p > 0,05$
	C-аллель	25 (51,0)	23 (46,9)	4 (30,8)	31 (48,4)	$p > 0,05$
	A-аллель	42 (71,2)	43 (87,8)	9 (69,2)	36 (56,3)	$p_{2-4} < 0,001$
T174M AGT (rs4762), абс (%)	M/M	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,6)	$p > 0,05$
	T/M	18 (30,5)	14 (28,6)	3 (23,1)	28 (43,8)	$p > 0,05$
	T/T	40 (67,8)	34 (69,4)	10 (76,9)	35 (54,7)	$p > 0,05$
	M-аллель	19 (32,2)	15 (30,6)	3 (23,1)	29 (45,3)	$p > 0,05$
	T-аллель	58 (98,3)	48 (98,0)	13 (100)	63 (98,4)	$p > 0,05$
M235T AGT (rs699), абс (%)	T/T	9 (15,3)	11 (22,4)	2 (15,4)	8 (12,5)	$p > 0,05$
	M/T	22 (37,3)	14 (28,6)	8 (61,5)	39 (60,9)	$p_{1-4} = 0,009$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$
	M/M	28 (47,5)	24 (49,0)	3 (23,1)	17 (26,6)	$p_{1-4} = 0,017$
	T-аллель	31 (52,5)	25 (51,0)	10 (76,9)	47 (73,4)	$p_{1-4} = 0,049$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{1,2-3} = 0,03$
	M-аллель	50 (84,7)	38 (77,6)	11 (84,6)	56 (87,5)	$p > 0,05$
I/D ACE (rs4340), абс (%)	D/D	14 (23,7)	14 (28,6)	6 (46,2)	22 (34,4)	$p > 0,05$
	I/D	2 (3,4)	1 (2,0)	0 (0)	2 (3,2)	$p > 0,05$
	I/I	43 (72,9)	34 (69,4)	7 (53,8)	40 (62,5)	$p > 0,05$
	I-аллель	45 (76,3)	35 (71,4)	7 (53,8)	42 (65,6)	$p > 0,05$
	D-аллель	16 (27,1)	15 (30,6)	6 (46,2)	24 (37,5)	$p > 0,05$

Рисунок 1. Концентрация лептина сыворотки крови у молодых лиц в исследуемых группах



Примечание: Данные на рисунке представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 95% доверительного интервала.

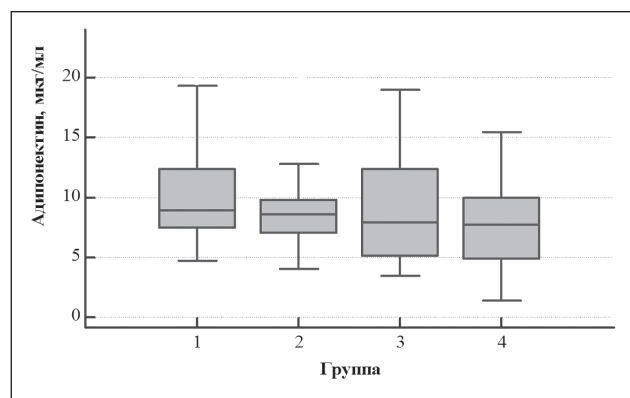
вых рецепторов уменьшает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов высокого риска [15, 16].

Из-за сложных и многофакторных характеристик, лежащих в основе развития метаболических нарушений, трудно оценить независимый вклад генетических вариантов на механизмы развития кардиометаболических нарушений в контексте их ассоциации. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов генов PАС при АГ, не существует единого мнения о влиянии ряда полиморфизмов PАС при избыточной массе тела и ожирении. Так, в исследовании G. N. Thomas и соавторов (2001) была обнаружена ассоциация D-аллеля полиморфизма ACE I/D с АГ и ожирением у лиц мужского пола [12]. В другом исследовании наличие данного аллеля в ассоциации с гомозиготными полиморфизмами генов рецептора 1-го типа АГП являлось предвестниками морбидного ожирения и сахарного диабета 2-го типа [17]. Кроме того, генотип T/T полиморфизма гена AGT M235T имел положительные ассоциации с висцеральным ожирением и уровнем инсулина у тучных японских женщин [18]. Однако в других исследованиях данные ассоциации обнаружены не были [19, 20].

В нашем исследовании была обнаружена ассоциация «мутантного» T-аллеля гена ангиотензиногена AGTM235T (rs699) с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением, причем шанс выявления данного полиморфизма был в 2,6–4 раза выше по сравнению с другими группами.

Важным ограничением результатов, полученных в данном исследовании, является небольшой размер выборки. Кроме того, разделение на группы по величине ИМТ не позволяет учитывать случаи

Рисунок 2. Концентрация адипонектина сыворотки крови у молодых лиц в исследуемых группах



Примечание: Данные на рисунке представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 95% доверительного интервала.

абдоминального ожирения в группах с нормальным индексом, несмотря на то, что у преобладающего большинства пациентов в группах без ожирения были нормальные величины ОТ, независимо от пола. В данном случае считаем возможным использование других прямых или косвенных методов оценки висцерального ожирения (индекс висцерального ожирения, биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и так далее). Кроме того, не учитывался ряд внешних факторов окружающей среды (например, диета с высоким содержанием жиров) и поведенческих факторов (например, уровень физической активности), которые могли вносить вклад в формирование метаболических нарушений. Небольшое количество лиц с метаболически здоровой избыточной массой тела /ожирением в группе 3 ввиду более редкой встречаемости не позволило набрать достаточную для статистического анализа выборку. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, которые будут охватывать более широкую когорту, чтобы подтвердить или опровергнуть полученные нами результаты. Сложные взаимодействия и механизмы влияния PАС во взаимосвязи с инсулинорезистентностью затрудняют полное понимание биологических процессов, лежащих в основе ассоциаций, описанных разными авторами. В нашем исследовании было показано, что изученные генетические полиморфизмы могут быть предрасполагающими факторами к развитию кардиометаболических нарушений.

Выводы

1. У лиц молодого возраста с метаболически нездоровой избыточной массой тела/ожирением выявлена более высокая частота сочетания абдоми-

нального ожирения с АГ в сравнении с таковыми с нормальной массой тела.

2. Наиболее выраженные нарушения углеводного и липидного обмена на фоне более высоких уровней лептина и низких концентраций адипонектина в сыворотке крови выявлены у лиц молодого возраста с метаболическим нездоровой избыточной массой тела/ожирением.

3. Более высокая частота аллеля Т гена ангиотензиногена AGTM235T обнаружена у лиц молодого возраста с метаболическим нездоровой избыточной массой тела/ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cited 2022 Jan 31].
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898–918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016
4. Чулков В. С., Ленец Е. А., Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Минина Е. Е., Жданова О. В. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382 [Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VS, Gavrilova ES, Minina EE, Zhdanova OV. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(4):371–382. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382. In Russian].
5. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin-angiotensin-aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009
6. Lastra G, Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013;15(2):49–57. doi:10.1515/hmbci-2013-0025
7. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(2):160–169. doi:10.1007/s11906-012-0245-z
8. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro TA, Ferreira ECN, Crespo TS et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem*. 2017;48:74–82. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.06.008
9. Szczepanska-Sadowska E, Rossi NF. Editorial: new trends in the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:790439. doi:10.3389/fphar.2021.790439
10. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960–975. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
11. Wu CK, Lee JK, Lin LY, Huang YT, Hwang JJ, Lin CL et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and long-term prognosis in Taiwanese patients with hypertension and coronary artery disease. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29(1):28–36.
12. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):695–698. doi:10.1038/jhh.2017.29
13. Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):402–410. doi:10.20945/2359-3997000000155
14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *J Atheroscler Dyslipidem*. 2020;1(38):7–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. In Russian].
15. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugs JJ, Fox K, Mourad JJ et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088–2097. doi:10.1093/eurheartj/ehs075
16. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):H1219–30. doi:10.1152/ajpheart.00796.2011
17. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J, Adamczyk P, Chojnowski J, Ponikowska I. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. *DNA Cell Biol*. 2013;32(8):435–442. doi:10.1089/dna.2013.2014
18. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. doi:10.1016/j.metabol.2006.02.008
19. Pan YH, Wang M, Huang YM, Wang YH, Chen YL, Geng LJ et al. ACE gene I/D polymorphism and obesity in 1,574 patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2016;2016:7420540. doi:10.1155/2016/7420540
20. Motawi TK, Shaker OG, Shahin NN, Ahmed NM. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism association with obesity and some related disorders in Egyptian females: a case-control observational study. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:68. doi:10.1186/s12986-016-0127-5

Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0952-6856;

Гаврилова Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7137-6935;

Чулков Владислав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1948-8523;

Панкова Екатерина Дмитриевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6301-7630;

Мартынов Сергей Александрович — соискатель кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2336-6411;

Манжос Владислав Игоревич — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6580-3857.

Author information

Vasily S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0952-6856;

Elena S. Gavrilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0001-7137-6935;

Vladislav S. Chulkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-1948-8523;

Ekaterina D. Pankova, MD, Post-graduate Student, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-6301-7630;

Sergey A. Martynov, MD, Department of Therapy, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0003-2336-6411;

Vladislav I. Manzhos, 5th year Student, Faculty of Medicine, South Ural State Medical University, ORCID: 0000-0001-6580-3857.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:577.164.17

Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями

Л. А. Александрова, Т. Ф. Субботина, Ж. И. Ионова,
О. А. Беркович, А. А. Жлоба

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Александрова Людмила
Александровна,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: laa2004@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.09.21 и принята к печати 02.11.21.

Резюме

Актуальность. Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется высокой частотой коморбидности. Индивидуальный подход к ведению таких больных с учетом всех патологий требует новых маркеров для дифференциальной диагностики. Патофизиология большинства сопутствующих заболеваний тесно связана с эндотелиальной дисфункцией, запускаемой дисбалансом окислительно-восстановительных процессов. **Цель работы** — в оценке взаимосвязи уровня фолиевой кислоты (ФК) в плазме крови и состояния окислительно-восстановительной системы глутатиона эритроцитов у пациентов с ГБ и сопутствующим поражением органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях (ГБ + ССЗ), хронической болезни почек (ГБ + ХБП) и дисциркуляторной энцефалопатии (ГБ + ДЭ). **Материалы и методы.** В образцах крови от 93 больных ГБ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, и 30 доноров, составивших референтную группу, определяли концентрацию ФК в плазме, а также содержание глутатиона восстановленного (ГлВ) и активность глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах. **Результаты.** У больных ГБ с дефицитом ФК выявлено более низкое содержание ГлВ и активности ГР в эритроцитах, чем у больных ГБ без дефицита и в референтной группе. В группах пациентов ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ уровень ГлВ и активность ГР коррелировали с содержанием ФК в плазме и были ниже в подгруппах с дефицитом ФК. В подгруппах с нормальным содержанием ФК эти параметры не отличались от референтных показателей. **Заключение.** Параметры ГлВ и ГР при ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ, но не ГБ + ХБП могут рассматриваться как потенциальные маркеры функционального дефицита ФК.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, коморбидность, глутатион, глутатионредуктаза, фолиевая кислота

Для цитирования: Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Ионова Ж. И., Беркович О. А., Жлоба А. А. Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2022;28(1):67–75. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75

Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases

L. A. Alexandrova, T. F. Subbotina, Zh. I. Ionova,
O. A. Berkovich, A. A. Zhloba
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Alexandrova,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: laa2004@mail.ru

Received 1 September 2021;
accepted 2 November 2021.

Abstract

Objective. Hypertension (HTN) is characterized by a high incidence of comorbidity. An individual approach to the management of such patients requires new markers for differential diagnosis. The pathophysiology of most comorbidities is closely related to endothelial dysfunction triggered by an imbalance in redox processes. **The aim** of this work is to assess the relationship between plasma level of folic acid (FA) and the state of the redox system of erythrocyte glutathione in patients with HTN and concomitant target organ damage in cardiovascular diseases (HTN + CVD), chronic kidney disease (HTN + CKD) and discirculatory encephalopathy (HTN + DE). **Design and methods.** We enrolled 93 patients with HTN admitted to the clinics of the Pavlov University, and 30 donors of the reference group. We assessed plasma concentration of folic acid, the content of reduced glutathione (GSH) and the activity of glutathione reductase (GR) in erythrocytes. **Results.** In HTN patients with the deficiency of FA, a lower content of GSH and activity of GR in erythrocytes were found compared to the HTN patients without deficiency and the reference group. In the groups HTN + CVD and HTN + DE, the GSH level and GR activity correlated with the plasma concentration of FA and were lower in the subgroups with FA deficiency. In subgroups with normal FA content, these parameters did not differ from the reference indicators. **Conclusions.** The parameters of GSH and GR in patients with HTN + CVD and HTN + DE, but not HTN + CKD, can be considered as potential markers of functional FA deficiency.

Key words: hypertension, comorbidity, glutathione, glutathione reductase, folic acid

For citation: Alexandrova LA, Subbotina TF, Ionova Zhi, Berkovich OA, Zhloba AA. Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(1):67–75. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75

Введение

Отличительной особенностью гипертонической болезни (ГБ) является высокая частота коморбидности. Пациенты с ГБ часто имеют одну или несколько сопутствующих патологий. Наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

ГБ нередко сопровождается дефицитом фолиевой кислоты (ФК) [1–3]. Основным активным метаболитом 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) является продуктом ферментативной реакции, катализируемой метилтетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). Его участие в переносе одноуглеродных групп заключается в реметилировании гомоцистеина в метионин и обеспечении метильными группами многочис-

ленных биохимических реакций [4]. Практически все ферменты реакций метилирования зависят от кофермента S-аденозил-метионина. Например, фолаты могут взаимодействовать с эндотелиальным ферментом NO-синтазой и оказывать влияние на биодоступность NO и, следовательно, снижать образование агрессивного прооксиданта пероксинитрита [5, 6].

Роль глутатиона в развитии ГБ отражена в многочисленных публикациях [7–9]. Глутатион свои функции в качестве важнейшего внутриклеточного регуляторного пептида, основного антиоксиданта и фактора гомеостаза окислительно-восстановительного потенциала клетки осуществляет в восстановленной форме (ГлВ). ГлВ-зависимые ферменты участвуют в предупреждении и ограничении окислительного стресса [10, 11]. Гомеостаз глутатиона в клетке поддерживается с помощью глутатионредуктазы (ГР), основная регуляторная функция которой состоит в переводе окисленного глутатиона в его восстановленную форму для поддержания окислительно-восстановительного потенциала клетки и использования в ферментативных реакциях.

ФК-дефицит по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения определяют по концентрации ФК в эритроцитах и плазме, а также по уровню гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, что важно использовать для терапевтического мониторинга при назначении ФК пациентам. Дефицит ФК при ГБ также возможен без гипергомоцистеинемии [12–14]. Избыточное потребление ФК и рост ее концентрации в крови повышают риски эпигенетических эффектов этого витамина. Изучение причин дефицита фолата, разработка биомаркеров фолатного статуса важны для терапевтического мониторинга при использовании препаратов ФК в профилактике осложнений. В связи с известной патогенетической ролью дефицита ФК и окислительного стресса была поставлена цель — оценить взаимосвязь статуса ФК с окислительно-восстановительной системой глутатиона эритроцитов у пациентов с ГБ и сопутствующим поражением органов-мишеней при ССЗ, ХБП и ДЭ.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 93 пациента с ГБ, находившиеся на плановом обследовании в клиниках ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Соответственно заболеваниям, сопровождающим ГБ, были образованы подгруппы пациентов: ГБ + ССЗ, ГБ + ХБП и ГБ + ДЭ.

В подгруппу ГБ + ССЗ включены больные ГБ с преимущественными поражениями сердца, риском сердечно-сосудистых осложнений 1–4, атеро-

склерозом, включая ишемическую болезнь сердца. Подгруппу ГБ + ХБП составили больные ГБ с ХБП 3А–4-й стадии (табл. 1) и наличием ДЭ 1–2-й степени с цефалгиями смешанного генеза, с сенситивной атаксией. В исследование не включали пациентов со сниженным уровнем витамина В12 и признаками мегалобластической анемии. Кроме того, исключались больные с наличием острых воспалительных процессов, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, а также с заболеваниями печени и беременностью. В период исследования и в предшествующие 3 месяца приема препаратов ФК не проводилось. Антигипертензивные препараты принимали все пациенты.

Группу сравнения составили образцы крови от 30 (11 мужчин и 19 женщин) доноров в возрасте 55 (42–58) лет без ГБ, признаков воспалительного процесса и хронических заболеваний в анамнезе. Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных, а протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Материалом исследования служила кровь, взятая из кубитальной вены с гепарином в качестве антикоагулянта. Кровь центрифугировали 15 минут при 580 g. Эритроциты отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при –80 °C до проведения анализа. В 10% гемолизатах проводили определение ферментативной активности ГР и концентрации ГлВ [15], которые рассчитывали на грамм гемоглобина. Концентрацию гемоглобина в 10% гемолизатах измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Окислительно-восстановительный потенциал эритроцитов оценивали по уровню ГлВ и активности ГР. Содержание глюкозы, креатинина, трансаминаз, витамина В12 определяли с помощью стандартных наборов фирмы Roche (США) для биохимического анализатора Cobas Integra. Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по креатинину с использованием формулы СКД-EPI. Концентрацию ФК в плазме крови определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., США), позволяющим оценить суммарный уровень фолатов, включая ФК экзогенного происхождения и ее эндогенную активную форму 5-МТГФ. В изложении данных под термином ФК подразумевался суммарный уровень фолатов.

Таблица 1

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И РАЗЛИЧНЫМИ КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Показатель (референтный диапазон)		Подгруппа 1 ГБ + ССЗ n = 52	Подгруппа 2 ГБ + ХБП n = 13	Подгруппа 3 ГБ + ДЭ n = 28	p-значение
Возраст, годы		58 (52–66)	63 (53–70)	64 (59–68)	0,12
АДоф систолическое, мм рт. ст. (100–130)		140 (130–150)	135 (130–150)	130 (120–135)	0,019
АДоф диастолическое, мм рт. ст. (< 80 мм рт. ст.)		80 (80–90)	80 (85–90)	80 (70–80)	0,005
ФК, нМ ($> 13,4$ нМ)		14,7 (10,2–19,4)	11,9 (10,5–14,4)	15,3 (10,6–23,1)	0,35
Частота дефицита ФК, n (%)		23 (44)	9 (68)	12 (42)	0,25
Витамин В12, пМ (133–679)		272 (198–413)	321 (271–74)	311 (258–428)	0,21
Содержание гемоглобина, г/л	жен (120–140)	130 (121–138)	112 (95–129)	139 (125–142)	0,016 $p_{1-2} = 0,041$ $p_{3-2} = 0,017$
	муж 130–160	133 (124–153)	110 (95–159)	144 (139–158)	0,93
Цветовой показатель (0,85–1,05)		0,90 (0,80–0,94)	0,90 (0,82–0,94)	0,92 (0,88–0,96)	0,24
Глюкоза, мМ (3,9–6,1 мМ)		5,2 (4,7–5,8)	5,5 (5,0–6,9)	5,2 (5,0–5,5)	0,27
Креатинин, мкМ	жен (44–97)	70 (61–74)	118 (97–201)	69 (61–74)	0,016 $p_{1-2} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
	муж (53–106)	93 (72–103)	139 (126–968)	81 (0,068–0,094)	0,002 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (> 90 мл/мин/1,73 м ²)		82,9 (73,0–93,7)	41,3 (20,4–50,1)	83,5 (70,3–95,5)	0,000 $p_{1-2} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$
ОХС, мМ (3,5–5,5 мМ)		4,7 (3,6–5,7)	4,8 (3,9–5,6)	4,8 (3,9–5,9)	0,46
ХСЛНП, мМ (1,68–4,53 мМ)		2,68 (1,70–3,40)	2,69 (1,67–3,19)	2,64 (1,78–3,28)	0,82
ХСЛВП, мМ ($\geq 1,55$ мМ)		1,53 (1,13–1,86)	1,59 (1,10–2,13)	1,51 (1,32–1,82)	0,48
ХСЛОНП, мМ (0,6–1,1 мМ)		0,61 (0,40–0,93)	0,67 (0,48–0,81)	0,61 (0,43–0,89)	0,91
КА ($< 3,00$)		2,2 (1,7–3,1)	1,9 (1,3–3,3)	1,9 (1,7–2,8)	0,53

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия; АДоф — артериальное давление офисное; ФК — фолиевая кислота; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХСЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХСЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХСЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; p — уровень значимости различий между тремя группами с учетом критерия Краскела–Уоллеса (числовые данные) и точного критерия Фишера (категориальные данные); p_{1-2} и p_{2-3} — уровни значимости различий между группами 1–2 и 2–3 соответственно, с использованием поправки Бонферрони.

Используя референсные значения концентрации ФК в плазме крови, указанные производителем тест-системы, мы разделили основную группу пациентов с ГБ на подгруппу 1 с нормальными значениями ($\geq 13,4$ нМ) и подгруппу 2 с пониженными ($< 13,4$ нМ) значениями.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.0 for Windows. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1–Q3). Для проверки гипотезы о различии выборок использовали непараметрические критерии: в случае двух незави-

симых выборок — Манна–Уитни, а для нескольких независимых выборок — критерий Краскела–Уоллеса. При попарном сравнении в этом случае применяли поправку Бонферрони. При $p < 0,05$ различия между выборками считали значимыми. Для оценки связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Данные таблицы 1 показывают, что пациенты подгруппы ГБ + ХБП в дополнение к сниженным величинам скорости клубочковой фильтрации и по-

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В СРАВНЕНИИ С РЕФЕРЕНТНОЙ ГРУППОЙ**

Показатель	Основная группа, n = 93	Референтная группа, n = 30	p-значение
ГлВ, мкМ/г Нб	1,8 (1,3–3,4)	3,2 (2,4–3,8)	0,001
ГР, Ед/г Нб	1,1 (0,8–1,7)	1,5 (1,2–1,9)	0,001

Примечание: ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; p — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей основной и референтной групп (критерий Манна–Уитни).

вышенному уровню креатинина отличались существенно более низкими уровнями гемоглобина по сравнению с пациентами других подгрупп, что было ожидаемо. Тем не менее по уровням ФК, как и по частоте фолиеводефицитных состояний, подгруппы между собой статистически значимо не различались. По другим рутинным клинико-биохимическим показателям существенных различий между подгруппами также не было выявлено.

Показатели метаболизма глутатиона у пациентов в сравнении с референтной группой приведены в таблице 2. Медианная концентрация ГлВ у пациентов с ГБ была ниже в 1,8 раза ($p = 0,001$), а медиана активности ГР — в 1,5 раза ($p = 0,001$), чем в референтной группе (табл. 2).

Уровень ФК положительно коррелировал с концентрацией ГлВ ($R = 0,378$, $p = 0,001$) и активностью ГР ($R = 0,374$, $p = 0,001$), а показатели ГлВ и ГР коррелировали между собой ($R = 0,582$, $p = 0,001$). Корреляции параметров метаболизма глутатиона с уровнем артериального давления, наличием ишемической болезни сердца, сахарного диабета

и изученными общелабораторными показателями, в том числе с уровнем гемоглобина, не выявлены.

Как видно из рисунка 1, статистически значимые различия были обнаружены между подгруппами с нормальным уровнем ФК (подгруппа 1) и ее дефицитом (подгруппа 2). Уровень ГлВ (рис. 1А) в подгруппе 2 был почти в 2 раза ниже, чем в референтной группе ($p = 0,001$) и подгруппе 1 ($p = 0,001$). Активность ГР (рис. 1В) в подгруппе 2 по медиане была ниже в 1,5 раза ($p = 0,001$) по сравнению с этим показателем в подгруппе 1 и в 1,7 раза ($p = 0,001$), чем в референтной группе.

Анализ полученных данных референтной группы и подгрупп пациентов с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы ГБ + ССЗ, почек ГБ + ХБП и мозга ГБ + ДЭ показал статистически значимое снижение уровня ГлВ и активности ГР в этих подгруппах (рис. 2). Наиболее выраженное снижение уровня ГлВ выявлено в подгруппе ГБ + ДЭ. По медиане этот показатель был почти в 2 раза меньше, чем в референтной группе, и в 1,7 раза ниже, чем в подгруппе ГБ + ССЗ.

Рисунок 1. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (В) в эритроцитах в референтной группе, у больных гипертонической болезнью с нормальным (подгруппа 1) и пониженным (подгруппа 2) уровнем фолиевой кислоты

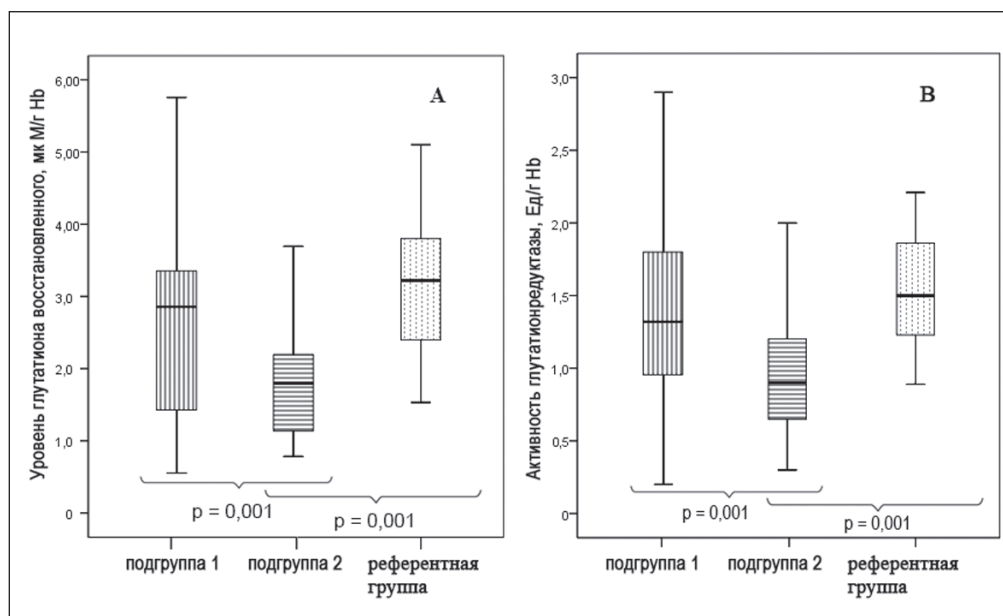
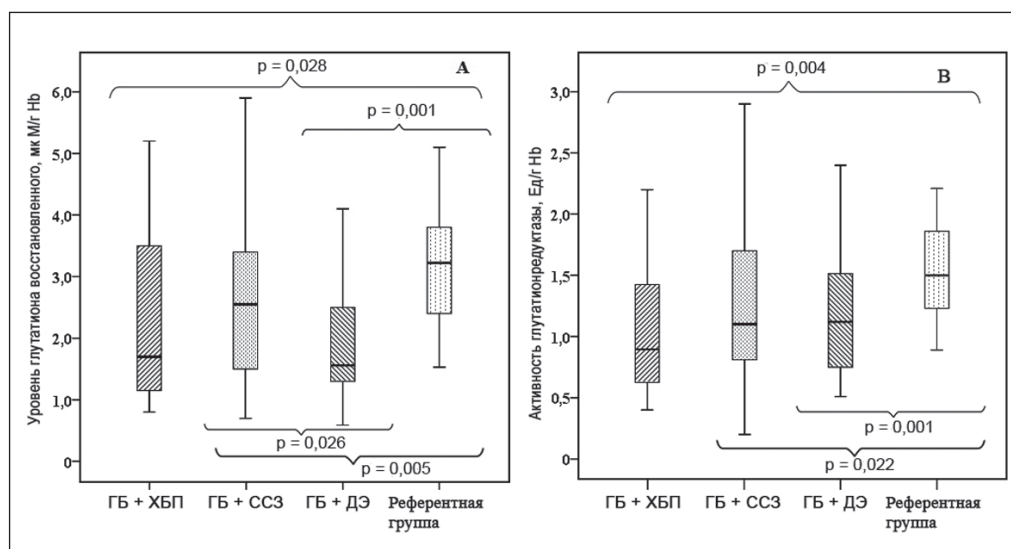


Рисунок 2. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (Б) в эритроцитах в подгруппах больных гипертонической болезнью с поражением различных органов-мишеней и в референтной группе



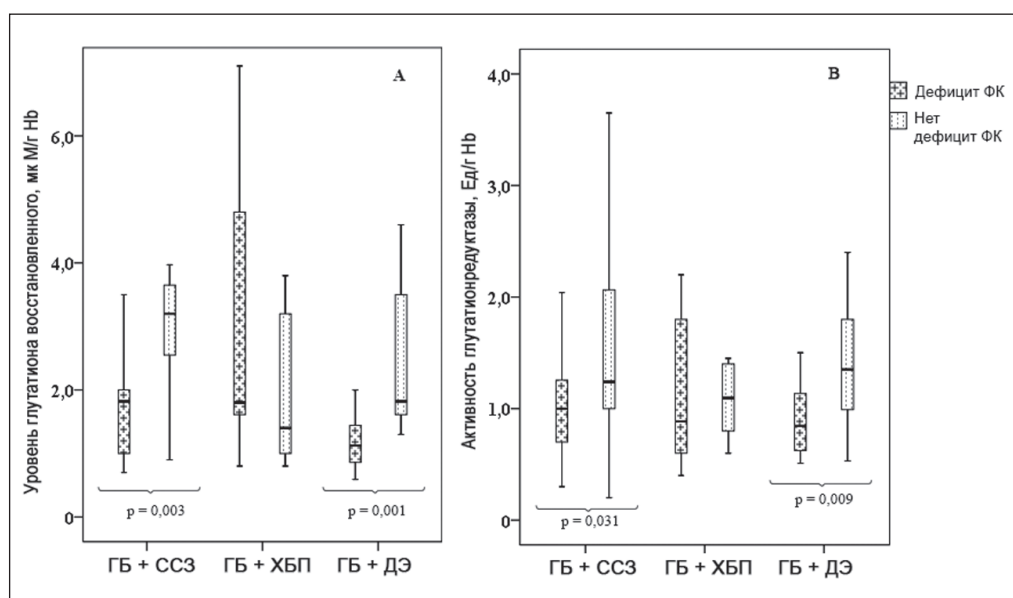
Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

В подгруппе ГБ + ССЗ прослеживались положительные корреляции слабой силы между параметрами ГлВ и ФК ($R = 0,287$, $p = 0,036$), ГР и ФК ($R = 0,258$, $p = 0,047$), а также ГлВ и ГР средней силы ($R = 0,569$, $p = 0,001$). Корреляции большей силы и большей статистической значимости выявили в подгруппе ГБ + ДЭ между ГлВ и ФК ($R = 0,542$, $p = 0,003$), ГР и ФК ($R = 0,616$, $p = 0,001$), а ГР и ГлВ коррелировали ($R = 0,475$, $p = 0,011$) между собой.

В подгруппе ГБ + ХБП коррелировали только ГлВ и ГР между собой ($R = 0,659$, $p = 0,001$), но не с ФК.

При разделении пациентов с ГБ и коморбидными заболеваниями по признаку дефицита ФК внутри групп состояние показателей глутатиона было различным (рис. 3). В подгруппах ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ с дефицитом ФК значения ГлВ и ГР были ниже, чем в соответствующих подгруппах с нормальным уровнем ФК, а также ниже референтных значений.

Рисунок 3. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (Б) в эритроцитах в подгруппах больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями с дефицитом и нормальным уровнем фолиевой кислоты



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

При этом как в подгруппе ГБ + ССЗ, так и в подгруппе ГБ + ДЭ параметры ГР и ГлВ положительно коррелировали с уровнем ФК. У больных группы ГБ + ХБП снижение концентрации ГлВ и активности ГР не зависело от наличия или отсутствия дефицита ФК, и в обеих подгруппах было статистически значимо ниже референтных величин.

Обсуждение

Как следует из полученных данных, на фоне примерно одинакового содержания ФК в плазме крови во всех трех группах пациентов с ГБ с различными коморбидными патологиями ГБ + ССЗ, ГБ + ДЭ и ГБ + ХБП наблюдались сопоставимое снижение уровня ГлВ и угнетение активности ГР, что характерно для ГБ в целом [7–10]. Низкая концентрация ГлВ и низкая активность ГР у пациентов с ГБ подтверждают мнение, отраженное в литературе [14, 16, 17], об участии глутатиона в патогенезе артериальной гипертензии.

Корреляция параметров метаболизма глутатиона и содержания ФК в крови оказалась характерна для больных ГБ с преимущественным поражением ССЗ и при ДЭ. При ХБП эта зависимость не так явна, возможно, вследствие малочисленности исследованной группы или влияния других факторов.

О значении метаболизма ФК в эритроцитах свидетельствует тот факт, что более 80 % фолатов в кровяном русле содержатся в эритроцитах, а остальная часть — в сыворотке крови. С дефицитом фолатов связывают нарушения кроветворения в костном мозге, снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, приводящие к развитию анемии. С недавнего времени дефицит фолатов рассматривают в качестве патогенетического фактора в более широком ракурсе [6].

Общей причиной развития системных сдвигов при артериальной гипертензии признается эндотелиальная дисфункция, приводящая к васкулярным патологиям вследствие нарушения окислительно-восстановительного состояния клетки и снижения биодоступности оксида азота [18, 19].

Разнообразные эндотелиальные факторы, кроме регуляции тонуса сосудов и артериального давления, также участвуют в контроле сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Известно регуляторное действие эндотелия на диффузионные процессы продуктов метаболизма, воды, ионов через мембраны, связанное с фильтрационной функцией почек [20]. С нарушениями метаболизма оксида азота, фактора вазодилатации, синтезирующегося в эндотелиальных клетках eNO-синтазой, связаны многие заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда,

невротическую депрессию, эпилепсию, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) [19, 21]. Одним из проявлений дефицита ФК является нейропатия. Она возникает вследствие нарушения метилирования миелина, приводящего к ее повреждению оболочки нервных окончаний и нарушению проводимости нервных импульсов, результатом которой является депрессия, когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера.

Понимание роли эндотелия в патогенезе ССЗ привело к взгляду на него как на мишень для профилактики и лечения связанных с эндотелиальной дисфункцией патологических процессов. Глутатион является сигнальной молекулой, тесно связанной с транспортом, депонированием, высвобождением NO и поддержанием окислительно-восстановительного потенциала клетки [22].

Полученные нами данные, с одной стороны, подтверждают угнетение метаболизма глутатиона как признака окислительного стресса и сдвига окислительно-восстановительного потенциала клетки при ГБ с повреждением основных органов-мишеней, с другой стороны, указывают на взаимосвязь развития ССЗ и ДЭ с недостаточностью ФК. Эта взаимосвязь может быть использована для разработки методов диагностики и предупреждения коморбидных заболеваний, вызванных эндотелиальной дисфункцией и ОС. Возможность использования препаратов ФК для нормализации метаболизма глутатиона путем воздействия на окислительный стресс и функции эндотелия, которые признаны пусковым фактором развития ССЗ и ДЭ, представляется перспективной. Параметры ГлВ и ГР в эритроцитах могут быть использованы для контроля необходимости и эффективности терапии препаратами ФК. Это особенно важно, поскольку, несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии ГБ человека и большой арсенал антигипертензивных препаратов, по-прежнему существует недостаток средств для предотвращения развития патологии органов-мишеней. Необходимы дополнительные исследования для разработки конкретных индивидуализированных методов лечения, в частности, с использованием ФК, основанных на механизмах, направленных на поддержание окислительно-восстановительного потенциала внутриклеточного глутатиона. Эти методы лечения можно применять на гораздо более ранней стадии, когда отклонения от нормы легче поддаются коррекции.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено в рамках государственного задания. / The study was carried out within the framework of the state task.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Pravenec M, Kozich V, Krijt J, Sokolová J, Zidek V, Landa V et al. Folate deficiency is associated with oxidative stress, increased blood pressure, and insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2013;26(1):135–140. doi:10.1093/ajh/hps015
2. Yi X, Zhou Y, Jiang D, Li X, Guo Y, Jiang X. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2014;7(5):1100–1110. doi:10.3892/etm.2014.1553
3. Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):211–223. doi:10.2174/1389200024605163
4. Anguera MC, Suh JR, Ghandour H, Nasrallah IM, Selhub J, Stover PJ. Methylene tetrahydrofolate synthetase regulates folate turnover and accumulation. *J Biol Chem*. 2003;278(32):29856–29862. doi:10.1074/jbc.M302883200
5. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017;75(1):61–70. doi:10.1093/nutrit/nuw053
6. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*. 2018;119:7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012
7. Микашинович З. И., Нагорная Г. Ю., Коваленко Т. Д. Состояние кислородзависимых процессов в клетках крови подростков, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62 [Mikashinovich ZI, Nagornaya GJ, Kovalenko TD. The role of antioxidant enzymes in pathogenesis of arterial hypertension at teenagers. *Med Herald South Russ*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62. In Russian].
8. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension — reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):288–295. doi:10.1016/j.cjca.2012.01.017
9. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular nox, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):16–182. doi:10.1089/ars.2013.5302
10. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczejko J, Szewczyk-Golec K et al. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. *Cardiovasc Toxicol*. 2011;11(1):1–9. doi:10.1007/s12012-010-9096-5
11. Ballatori N, Krance SM, Notenboom SN, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*. 2009;390(3):191–214. doi:10.1515/BC.2009.033
12. Bunout D, Petermann M, Hirsch S, de la Maza P, Suazo M, Barrera G et al. Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls. *Nutrition*. 2000;16(6):434–438. doi:10.1016/S0899-9007(00)00289-6
13. Ogilvie RP, Lutsey PL, Heiss G, Folsom AR, Steffen LM. Dietary intake and peripheral arterial disease incidence in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(3):651–659. doi:10.3945/ajcn.116.137497
14. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664 [Aleksandrova LA, Subbotina TF, Zhloba AA. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664. In Russian].
15. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Филиппова Н. А., Трофимов В. А. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65 [Alexandrova LA, Mironova JA, Filippova NA, Trjofimov VI. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. In Russian].
16. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004;134(3):489–492. doi:10.1093/jn/134.3.489
17. Da Silva AP, Marinho C, Gonçalves MC, Monteiro C, Laires MJ, Falcão LM et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):403–412.
18. Rao KNS, Shen X, Pardue S, Krzywanski DM. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) regulates mitochondrial ROS and endothelial dysfunction in response to angiotensin II. *Redox Biol*. 2020;36:101650. doi:10.1016/j.redox.2020.101650
19. Chignalia AZ, Isbatan A, Patel M, Ripper R, Sharlin J, Shosfy J et al. Pressure-dependent NOS activation contributes to endothelial hyperpermeability in a model of acute heart failure. *Biosci Rep*. 2018;38(6): BSR20181239. doi:10.1042/BSR20181239
20. Hsu CN, Tain YL. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent hypertension and kidney disease of developmental origins. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2298. doi:10.3390/ijms22052298
21. Lee H, Kim E. Repositioning medication for cardiovascular and cerebrovascular disease to delay the onset and prevent progression of Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*. 2020;43(9):932–960. doi:10.1007/s12272-020-01268-5
22. Wang K, Dong Y, Liu J, Qian L, Wang T, Gao X et al. Effects of REDOX in regulating and treatment of metabolic and inflammatory cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5860356. doi:10.1155/2020/5860356

Информация об авторах

Александрова Людмила Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимического скрининга отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5962-7105, e-mail: laa2004@mail.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории биохимического скрининга отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Ионова Жанна Игоревна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, заведующая лабораторией ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0605–7616, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

Author information

Lyudmila A. Alexandrova, PhD of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Monitoring, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0001–5962–7105, e-mail: laa2004@mail.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, the Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0002–2278–8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Zhanna I. Ionova, MD, Assistant, Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology, Endocrinology and Functional Diagnostics with the Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology, Endocrinology and Functional Diagnostics with the Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Aleksander A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0003–0605–7616, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1:616-055.2

Ассоциация уровня артериального давления и ишемической болезни сердца у женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири

Е. И. Гакова, М. М. Каюмова, А. М. Акимов,
А. А. Гакова, Е. В. Акимова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский
национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия

Контактная информация:

Гакова Екатерина Ивановна,
Тюменский кардиологический
научный центр, Томский
национальный исследовательский
медицинский центр РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
E-mail: gakova@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию
14.05.21 и принята к печати 15.08.21.*

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности ассоциации уровня артериального давления (АД) и распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин трудоспособного возраста в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели Тюмени). **Материалы и методы.** Объектом изучения явились женщины открытой городской популяции в возрасте 25–64 лет в количестве 1000 человек, по 250 человек в каждом из четырех десятилетий жизни (среди лиц 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет), выбранные методом «случайных чисел» с формированием репрезентативной выборки из избирательных списков административного округа Тюмени, отклик составил 70,3 % (703 участника). Исследование проводилось с применением стандартизованных методов: измерение и оценка АД; оценка наличия ИБС — по стандартизованным эпидемиологическим методикам: по расширенным критериям выделялись «определенная» ИБС (строгие критерии) и «возможная» ИБС (нестрогие критерии). Проведен статистический анализ с применением программ STATISTICA 7.0, различия при $p \leq 0,005$ считались статистически значимыми. **Результаты.** В момент исследования открытой популяции женщин 25–64 лет повышенное АД было зафиксировано практически у каждой третьей участницы — 34,7%, прослеживалась явно выраженная направленность тенденции количественного роста повышенного АД с возрастом, у лиц старшей возрастной группы частота повышенного АД достигала 63,3 %. Выявлены низкая информированность о наличии повышенного АД и приверженность к лечению. Отмечена сопряженность распространенности ИБС с уровнем АД и возрастом. При наличии повышенного систолического АД шанс развития ИБС у женщин 25–64 лет открытой популяции увеличивается в 1,9–2,7 раза ($p < 0,05$), при наличии повышенного диастолического АД шанс развития ИБС по расширенным критериям — в 2,1 раза (odds ratio = 2,08, 95 % confidence interval (1,15; 3,74)). **Заключение.** Полученные результаты могут служить научной основой совершенствования стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых

заболеваний среди женского населения, с учетом дальнейшего углубленного изучения взаимосвязей артериальной гипертензии с частотой выявления ИБС с целью адекватного отражения приоритетных направлений, мероприятий, обеспечивающих их решение, в профильных профилактических программах региона Западной Сибири.

Ключевые слова: открытая популяция, женщины, артериальное давление, ишемическая болезнь сердца, эпидемиологическое исследование

Для цитирования: Гакова Е. И., Каюмова М. М., Акимов А. М., Гакова А. А., Акимова Е. В. Ассоциация уровня артериального давления и ишемической болезни сердца у женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):76–86. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-76-86

Association of blood pressure and coronary heart disease in women of an open population of a moderately urbanized city of Western Siberia

E. I. Gakova, M. M. Kayumova, A. M. Akimov,
A. A. Gakova, E. V. Akimova
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy of Science,
Tomsk, Russia

Corresponding author:
Ekaterina I. Gakova,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Science,
111 Melnikaite street, Tyumen,
625026 Russia.
E-mail: gakova@infarkta.net

Received 14 May 2021;
accepted 15 August 2021.

Abstract

Objective. The aim of this study was to assess the association between the level of blood pressure (BP) and the prevalence of coronary heart disease (CHD) in women of working age in an open population of a moderately urbanized Siberian city (on the model of Tyumen). **Design and methods.** We included 1000 women of an open urban population aged 25–64 years, 250 people in each of four decades of life (among persons 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 years old), selected by the method of a random representative sample from the electoral lists of the administrative district of Tyumen, the response was 70,3 % (703 participants). In all subjects we measured BP; assessed the presence of coronary artery disease — according to standardized epidemiological methods: based on the extended criteria, “definite” CHD (strict criteria) and “possible” CHD (non-strict criteria) were distinguished. Statistical analysis was performed using STATISTICA 12.0 software, the differences were considered significant at $p\text{-level} \leq 0,005$. **Results.** Almost every third woman (25–64 years old) had increased BP (34,7 %), the frequency of increased BP grows with age, reaching 63,3 % in the older group. Low awareness of high BP and low adherence to treatment were found. There was a correlation between the prevalence of CHD and BP level and age. In the presence of increased systolic BP, the chance of developing CHD in women aged 25–64 years in the open population increases by 1,9–2,7 times ($p < 0,05$), in the presence of increased diastolic BP, the chance of developing CHD according to extended criteria increases by 2,1 times (odds ratio = 2,08, 95 % confidence interval (1,15; 3,74)). **Conclusions.** Our results can be used for improving the strategy of primary cardiovascular prevention in preventive programs of the Western Siberia region.

Key words: open population, women, blood pressure, coronary heart disease, epidemiological study

For citation: Gakova EI, Kayumova MM, Akimov AM, Gakova AA, Akimova EV. Association of blood pressure and coronary heart disease in women of an open population of a moderately urbanized city of Western Siberia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021; 28(1):76–86. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-76-86

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире, представляет собой существенный фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе зачастую предшествует ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которая, в свою очередь, является основной причиной смерти взрослого населения, основной причиной ухудшения качества жизни, что определяет одну из ведущих медико-социальных проблем во всем мире [1, 2]. Согласно общемировым данным, распространенность АГ у взрослых составляет около 30–45% [2, 3]. Россия находится в числе лидирующих стран по распространенности АГ, где у 41,6% всего населения в возрастном диапазоне от 25 до 64 лет выявляется АГ, среди женщин в этом возрастном диапазоне данный показатель составляет 37,7% [4].

Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований последних десятилетий, наблюдается мировая тенденция процесса глобального старения населения, в том числе и в Российской Федерации (РФ), где за период 2006–2015 годов (по данным Росстата) отмечается опережающий рост численности пожилого населения в сравнении с ростом всего населения страны [5].

Учитывая тот факт, что распространенность АГ увеличивается с возрастом: в мире у лиц старше 60–75 лет — более 60% и более 75% соответственно [3], у людей в РФ — от 67% в 60 лет до 79,6% в 89 лет [6, 7], вероятность роста АГ среди населения в последующие десятилетия значительно повышается [5], что, в свою очередь, может повлиять на тенденцию к увеличению распространения ИБС [8, 9].

На основании данных, полученных при обследовании населения, установлено, что среди лиц с АГ более половины не придает этому никакого значения и игнорирует лечение, либо лечится нерегулярно, а около 1/3 лиц не информированы об уровне своего давления [4, 10, 11].

Вариабельность артериального давления (АД) как основного фактора риска АГ, характер распределения АГ и ее прогностической значимости в развитии ИБС, распространенность и тенденции могут зависеть от географических, национальных, социально-экономических особенностей, климата, характера питания и так далее, и даже в пределах

одной страны их различия могут быть существенны, поэтому проблема региональных особенностей уровней факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослого населения не теряет своей актуальности [4, 7, 10].

Реальное положение о состоянии здоровья населения отдельного региона или страны в целом со стороны сердечно-сосудистого риска можно установить при эпидемиологических исследованиях с применением строго стандартизованных методов [9, 12].

Как отечественные, так и зарубежные авторы указывают на то, что АГ и ИБС чаще выявляются у мужчин [12–14]. О встречаемости АГ и ИБС, а также ассоциации уровня АД и ИБС среди женщин сведений крайне недостаточно, еще меньше на региональном уровне, что может негативно сказываться на планировании и проведении превентивных мероприятий в данном регионе с учетом гендерных особенностей среди населения трудоспособного возраста [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности ассоциации уровня АД и распространенности ИБС у женщин трудоспособного возраста в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (на модели Тюмени).

Материалы и методы

Объектом изучения при кросс-секционном исследовании в рамках кардиологического скрининга явились женщины в возрасте 25–64 лет открытой городской популяции как наиболее социально и экономически значимая возрастная группа с охватом всех социальных слоев и как наиболее рискованная по развитию ССЗ. Популяционное исследование было проведено в 2016 году на репрезентативной выборке, сформированной методом механического случайного отбора по избирательным спискам граждан Центрального административного округа Тюмени среди лиц женского пола. Условиями включения в выборку явились возраст 25–64 лет с распределением по десятилетиям жизни: 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года; прописка и проживание на территории Центрального административного округа Тюмени. В выборку не включали студентов, эмигрантов, военнослужащих, заключенных (принадлежность к этим группам населения устанавливалась со слов обследуемых). Для привлечения населения

к участию в обследовании (кардиологическом скрининге) пошагово были отправлены почтой России 3 приглашения (при отсутствии отклика на 1-е приглашение последующие отправляли с интервалом в 7–9 дней). Каждый участник кардиологического скрининга дал информированное согласие на участие в нем. Популяционная выборка составила 1000 человек, по 250 человек в каждой из 4 возрастных групп, с откликом — 70,3 % (703 участника). Для стандартизации показателей по возрасту исходили из возрастной структуры городского российского населения в диапазоне 25–64 лет по данным последней переписи.

Исследование репрезентативной выборки проводилось с применением стандартного вопросника ВОЗ «МОНИКА» на выявление стенокардии напряжения — положительный тест на опросник G. Rose и на выявление АГ сплошным опросным методом [16].

Измерение АД проводили ртутным сфигмоманометром на правой руке, в анализ включали среднее значение двух измерений, с применением критериев повышенного АД: систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. у лиц, не получавших антигипертензивную терапию на момент обследования, а также к группе с АГ относили лиц с нормальным уровнем АД, если они принимали антигипертензивные препараты в период обследования или прекратили их прием менее чем за 2 недели до обследования.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) осуществлялась в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине с последующим кодированием ЭКГ по Миннесотскому коду (МК) двумя независимыми специалистами. По строгим критериям устанавливалась «определенная» ИБС на основании критериев МК: «определенный» инфаркт миокарда — коды 1–1, 1–2 (кроме 1–2–8); стенокардия напряжения, установленная на основании положительного ответа на опросник ВОЗ (опросник Роуза) (учитывались только строгие критерии); безболевого ИБС (отличная от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности — коды 4–1,2, 5–1,2 при отсутствии кодов 3–1, 3–3). По нестрогим критериям определялась «возможная» ИБС — «возможный» инфаркт миокарда — коды 1–3, 1–2–8 и документированный инфаркт миокарда в анамнезе; «возможная ишемия» миокарда — коды 4–3, 5–3; ишемия с гипертрофией левого желудочка — коды 4–1,2, 5–1,2 с 3–1 или 3–3; аритмическая форма — коды 7–1, 6–1,2, 8–3 (последний учитывался при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза).

При исследовании соблюдалось соответствие положениям Женевской декларации (1948) и Хель-

синкской декларации (1964) Всемирной медицинской ассоциации, стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). У всех участников было получено письменное информированное согласие. Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS и STATISTICS 7.0. Количественные переменные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для проверки на нормальность распределения совокупностей количественных данных применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Данные имели нормальное распределение и для их сравнения применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Стандартизация по возрасту осуществлялась на основе возрастной структуры городского населения РФ. Для анализа статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовался критерий Пирсона Хи-квадрат (χ^2) (критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса при $n \leq 10$). При всех множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Расчет и оценку отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов (95 % CI) производили по таблицам сопряженности. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,005$.

Результаты

В процессе анализа полученных данных установлен средний уровень САД и ДАД для данной популяции женщин 25–64 лет — $124,3 \pm 20,3$ и $81,5 \pm 11,9$ мм рт. ст., а также для каждой возрастной группы (табл. 1). Согласно таблице 1, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению среднего уровня АД в каждой последующей возрастной группе с самыми высокими значениями в четвертом десятилетии — 55–64 лет ($p < 0,0001$). Несмотря на то, что средние уровни САД/ДАД находились в пределах референтных значений, различие их показателей между младшей (1-е десятилетие) и старшей (4-е десятилетие) возрастными группами было значительным и составило $27,2/15,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) (табл. 1).

В момент исследования популяции повышенное АД было зафиксировано практически у каждой третьей женщины (34,7 %) (табл. 2). Согласно представленным в таблице данным имеет место тренд частоты регистрации повышенного АД с возрастом — от более низкой в первом десятилетии (8,2 %) к наиболее высокой у лиц старшей возрастной группы (55–64 лет) — 63,3 % ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Таблица 1

**СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТЮМЕНИ**

Возрастные группы (годы)	Численность (n)	САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)		
		М	SD	95 % CI	М	SD	95 % ДИ
25–34	121	*110,6	12,5	108,5; 113,0	*72,8	11,9	70,7; 74,9
35–44	207	*114,3*	16,1	112,1; 116,6	76,7*	12,0	75,1; 78,3
45–54	159	129,1*	18,9	126,2; 132,1	85,6	13,2	83,6; 87,7
55–64	215	*137,8	19,7	135,6; 140,8	*87,8	12,8	86,1; 89,5
Популяция 25–64	703	124,3	20,3	122,8; 125,8	81,5	11,9	80,6; 82,4
		$\chi^2 = 205,3929$; $df = 44$; $p < 0,0001$			$\chi^2 = 177,0262$; $df = 43$; $p < 0,00001$		

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; М (mean) — среднее; SD (standard deviation) — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

**ЧАСТОТА ВЫСОКОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
ВЫЯВЛЕННОГО ПРИ СКРИНИНГЕ У ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ ТЮМЕНИ**

Возрастные группы (годы)	Численность, n	Число с АГ	Доля АГ	95 % ДИ
		n	(%)	(%)
25–34	121	10	8,2	6,42; 9,98
35–44	207	24	11,6	8,33; 14,87
45–54	159	74	46,5	35,00; 58,00
55–64	215	136	63,3	45,12; 81,48
Популяция 25–64	703	244	34,7	16,66; 52,74
СП			32,9	
$p = 0,0000$; $F = 286,0147$; $df = 1,701$; $t(703) = 35,313$				

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал; СП — стандартизованный показатель.

При анализе повышенного АД в популяции женщин было установлено, что чаще отмечалось повышенное ДАД — 31,0%, реже — сочетанное повышенное САД/ДАД — 22,2%, повышенное САД зарегистрировано у 25,9% лиц ($p < 0,005$).

Наблюдалось разнообразие среднего уровня повышенного САД/ДАД среди возрастных групп женщин с достижением своего абсолютного максимума во втором десятилетии (35–44 лет), с наиболее ярко выраженными значениями среди лиц с одновременно повышенным САД/ДАД (155,6/101,2 мм рт. ст.). В популяции в целом (25–64 лет) средний уровень повышенного САД/ДАД составил 152,5/95,4 мм рт. ст.

Осведомленность обследованных женщин о наличии у них повышенного АД, согласно данным опроса, составила 53,2%, и регулярно получали

лечение 36,3% лиц, что может свидетельствовать о низкой склонности к лечению.

Следовательно, по данным популяционного исследования просматривается некоторое отклонение вправо в пределах нормального распределения популяционных характеристик САД/ДАД, что означает высокую распространенность АГ в женской популяции Тюмени, низкую информированность и склонность к лечению.

Согласно полученным результатам, исследуемая популяция женщин характеризовалась довольно высокой частотой ЭКГ-признаков ИБС. Так, общепопуляционный показатель распространенности ИБС по расширенным критериям (критерии МК и положительный тест на стандартный вопросник ВОЗ на выявление сердечной недостаточности) составил 10,4%, «определенной» ИБС — 7,1%. От-

мечена сопряженность распространенности ИБС с уровнем АД и возрастом. Среди женщин с повышенным изолированным САД или ДАД ИБС по «расширенным критериям» встречалась значительно чаще в сравнении с лицами с нормальным уровнем АД (САД — 10,3 % против 5,7 %, $p = 0,03$; ДАД — 10,7 % против 5,2 %, $p = 0,005$). Подобная ситуация прослеживалась и по частоте «определенной» ИБС в популяции, то есть с преобладанием у лиц с повышенным САД и ДАД в сравнении с лицами с нормальным их уровнем (7,4 % против 2,9 %, $p = 0,005$; 6,1 % против 3,1 %, $p = 0,05$), с тенденцией к различию в средней возрастной группе — 35–44 лет (САД — 14,3 % против 2,6 %, $p = 0,02$; ДАД — 9,5 % против 2,7 %, $p < 0,03$) (табл. 3, 4).

По проценту встречаемости «возможной» ИБС между группами с повышенным и нормальным уровнем САД существенных различий не наблюдалось ($p > 0,05$), но отмечено значительное превосходство данного показателя среди лиц с повышенным ДАД в сравнении с лицами с нормальным его уровнем

(4,7 % против 2,1 % соответственно, $p = 0,05$), с наиболее выраженным различием в возрастной группе 45–54 лет (8,6 % против 1,1 %, $p = 0,02$) (табл. 3, 4).

Для анализа взаимосвязей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для проведения корреляционного анализа качественным показателям ИБС были присвоены ранги. В популяции женщин выявлена прямая сильная связь между «определенной» ИБС и САД ($r_s = 0,9$, $p < 0,05$), прямая слабо выраженная связь между «определенной» ИБС и уровнем ДАД ($r_s = 0,25$, $p < 0,05$), прямая слабая связь между ИБС по расширенным критериям и уровнем ДАД ($r_s = 0,16$, $p < 0,05$), а также прямая слабая связь между «возможной» ИБС и ДАД ($r_s = 0,15$, $p = 0,05$).

Согласно представленным данным в таблице 5, в популяции женщин при наличии повышенного САД шанс развития ИБС по расширенным критериям увеличивался в 1,9 раза ($OR = 1,89$, 95 % CI (1,03; 3,49)), «определенной» ИБС — в 2,7 раза ($OR = 2,73$, 95 % CI (1,27; 5,85)); при наличии повы-

Таблица 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ

Возраст (годы)	Количество	Уровень САД, мм рт. ст.	Численность							
			Количество		ИБС по расширенным критериям		Возможная ИБС		Определенная ИБС	
			п	%	п	%	п	%	п	%
25–34	122	САД ≥ 140	4	3,3	0	0	0	0	0	0
		САД ≤ 139	118	96,7	2	1,7	1	0,8	1	0,8
					$p = 0,08$ $\chi^2 = 3,025$		$p = 0,009$ $\chi^2 = 6,940$		$p = 0,009$ $\chi^2 = 6,940$	
35–44	207	САД ≥ 140	14	6,8	2	14,3	0	0,0	2	14,3
		САД ≤ 139	193	93,2	9	4,7	4	2,1	5	2,6
					$p = 0,3$ $\chi^2 = 0,858$		$p = 0,1$ $\chi^2 = 2,234$		$p = 0,02$ $\chi^2 = 5,424$	
45–54	159	САД ≥ 140	44	27,7	5	11,4	2	4,5	3	6,8
		САД ≤ 139	115	72,3	8	7,0	5	4,4	3	2,6
					$p = 0,5$ $\chi^2 = 0,341$		$p = 0,1$ $\chi^2 = 0,706$		$p = 0,4$ $\chi^2 = 0,610$	
55–64	215	САД ≥ 140	113	53,1	11	9,7	3	2,65	8	7,1
		САД ≤ 139	102	46,9	11	11,0	5	5,0	6	6,0
					$p = 0,7$ $\chi^2 = 0,092$		$p = 0,5$ $\chi^2 = 0,289$		$p = 0,9$ $\chi^2 = 0,002$	
Итого 25–64	703	САД ≥ 140	175	24,9	18	10,3	5	2,9	13	7,4
		САД ≤ 139	528	75,1	30	5,7	15	2,9	15	2,9
					$p = 0,03$ $\chi^2 = 4,294$		$p = 0,7$ $\chi^2 = 0,069$		$p = 0,005$ $\chi^2 = 8,131$	

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; значение p — между нормальным и повышенным систолическим артериальным давлением в одноименных столбцах.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН 25–64 ЛЕТ**

Возраст (годы)	Количество	Уровень ДАД, мм рт. ст.	Численность							
			Количество		ИБС по расширенным критериям		Возможная ИБС		Определенная ИБС	
			п	%	п	%	п	%	п	%
25–34	122	ДАД $\geq$ 90	7	5,7	0	0	0	0	0	0
		ДАД $\leq$ 90	115	94,3	2	1,7	1	0,9	1	0,9
					p = 0,2 $\chi^2 = 1,395$		p = 0,05 $\chi^2 = 3,652$		p = 0,05 $\chi^2 = 3,652$	
35–44	207	ДАД $\geq$ 90	21	10,1	3	14,3	1	4,8	2	9,5
		ДАД $\leq$ 90	186	89,9	8	4,3	3	1,6	5	2,7
					p = 0,1 $\chi^2 = 1,994$		p = 0,8 $\chi^2 = 0,024$		p = 0,33 $\chi^2 = 2,999$	
45–54	159	ДАД $\geq$ 90	70	44,0	9	12,9	6	8,6	3	4,3
		ДАД $\leq$ 90	89	56,0	4	4,5	1	1,1	3	3,4
					p = 0,1 $\chi^2 = 1,872$		p = 0,02 $\chi^2 = 5,164$		p = 0,9 $\chi^2 = 0,008$	
55–64	215	ДАД $\geq$ 90	117	54,4	11	9,4	3	2,6	8	6,8
		ДАД $\leq$ 90	98	44,6	11	11,5	5	5,2	6	6,3
					p = 0,6 $\chi^2 = 0,241$		p = 0,5 $\chi^2 = 0,420$		p = 0,9 $\chi^2 = 0,011$	
Итого 25–64	703	ДАД $\geq$ 90	215	30,6	23	10,7	10	4,7	13	6,1
		ДАД $\leq$ 90	488	69,4	25	5,2	10	2,1	15	3,1
					p = 0,005 $\chi^2 = 8,217$		p = 0,05 $\chi^2 = 3,598$		p = 0,05 $\chi^2 = 3,384$	

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; значение p — между нормальным и повышенным диастолическим артериальным давлением в одноименных столбцах.

шенного ДАД шанс развития ИБС по расширенным критериям увеличивался в 2,2 раза (OR = 2,20, 95 % CI (1,22; 3,98)).

Обсуждение

Наши результаты отражают данные мировой статистики, свидетельствующей о тенденции роста в динамике распространенности АГ и ИБС [17]. Особенно быстрые темпы прироста наблюдаются в индустриально развитых странах. Распространенность АГ в РФ сопоставима с европейскими показателями (30–45 %) [18].

Так, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ составила 41,6 % с доминированием среди мужчин — 46,6 % в сравнении с женщинами — 37,7 % [4].

Однако хорошо известно, что характер распределения АГ, распространенность и тенденции могут зависеть от географических, национальных,

социально-экономических особенностей, климата, характера питания и так далее, и даже в пределах одной страны их различия существенны [7, 8, 13], что вполне может объяснить вариабельность АД как основного фактора риска АГ и ее прогностической значимости в развитии и в сочетании с ИБС. Поэтому проблема региональных особенностей уровней факторов риска ССЗ у взрослого населения не теряет своей актуальности [4, 19].

Несмотря на то, что уровень осведомленности населения в России, как, впрочем, и в других странах, увеличивается особенно заметно за последние два десятилетия, тем не менее остается все еще на довольно низком уровне — осведомлены о наличии АГ только 73 % пациентов, что значительно превышает наши показатели по данному параметру открытой женской популяции [4, 20].

Более благоприятная ситуация с информированностью пациентов, диагностикой и лечением АГ за последнее десятилетие отмечается в Аме-

Таблица 5

ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ВЫСОКОГО УРОВНЯ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОТКРЫТОЙ ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 25–64 ЛЕТ

Наличие/ отсутствие пСАД/пДАД	ОИБС есть	ОИБС нет	ОШ	95 % ДИ ±	ВИБС есть	ВИБС нет	ОШ	95 % ДИ ±	ИБС по расширенным критериям, есть	ИБС по расширенным критериям, нет	ОШ	95 % ДИ ±
пСАД, есть	13	162	2,73	5,85 ± 1,27–	5	170	1,00	2,79 ± 0,36–	18	157	1,90	3,49 ± 1,03–
пСАД, нет	15	510			15	510			30	495		
пДАД, есть	13	202	2,02	4,32 ± 0,94–	10	205	2,35	5,74 ± 0,96–	23	192	2,20	3,98 ± 1,22–
пДАД, нет	15	470			10	475			25	460		

Примечание: пСАД — систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст.; пДАД — диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст.; ОИБС — определенная ишемическая болезнь сердца; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ВИБС — возможная ишемическая болезнь сердца; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

рике, где прослеживается тенденция к росту данных показателей. Если уровень осведомленности в 2000 годах составлял около 70,0 %, около 60 % пациентов получали соответствующее лечение и треть (31 %) больных контролировали уровень АД, то в последние годы эти показатели стали на порядок выше [20, 21].

Особенностью тюменской популяции является довольно низкий уровень информированности лиц о наличии повышенного АД.

Нельзя не согласиться с тем, что еще одним из основных факторов, влияющих на распространенность АГ, осведомленность и уровень контроля АД считается уровень урбанизации, а также уровень экономического развития страны, которые, в свою очередь, напрямую связаны с увеличением случаев ССЗ [17, 18].

В свою очередь, по утверждению отечественных и зарубежных авторов, наличие АГ увеличивает вероятность развития ИБС в 2–6 раз [12, 22]. Так, клинически установлено наличие связи между повышением АД САД/ДАД на 20/10 мм рт. ст. и удвоением риска внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с острым коронарным синдромом [22]. Влияние изменчивости АД на сердечно-сосудистые исходы остается в поле зрения ученых и не теряет своей актуальности.

Многие результаты мировых исследований указывают на прогностическую ценность базового уровня АД как предиктора смертности от всех причин; считается, что САД может лучше предсказать развитие неблагоприятных событий, чем ДАД, особенно у лиц старше 50 лет [23, 24]. Так, в исследовании SCOPE была показана ассоциация более низких значений САД (даже на 3 мм рт. ст.) со статистически значимым снижением частоты возникновения нефатального инсульта [25]. Также независимые ассоциации повышенного САД с ИБС, выявленные при проведении многофакторного анализа, продемонстрированы в исследовании ЭССЕ-РФ, с указанием на более сильную связь у женщин [26], подобные данные получены и на открытой популяции 25–45 лет Новосибирска [27].

Равным образом в ходе других клинических исследований представлены аргументы, согласно которым у лиц моложе 50 лет высокие значения ДАД в большей степени связаны с повышенным риском кардиоваскулярных событий [24].

Исходя из вышеизложенного, результаты, полученные на открытой тюменской популяции женщин, являются сопоставимыми с мировыми и отечественными исследованиями, не противоречат отраженной в научной литературе последнего десятилетия

тенденции к увеличению распространенности АГ, сопряженной с развитием ИБС, а также их омоложению [7, 26–29]. Так, в популяции женщин наблюдалась сопряженность уровня АД с частотой выявления ИБС и возрастом, определялся значительно более высокий относительный риск развития ССЗ при высоких уровнях АД.

Таким образом, в соответствии с мировыми данными, исходя из представленных наших данных, следует отметить, что у женщин с АГ наблюдается более высокий относительный риск развития ССЗ, а также допустимо сделать заключение, что у женщин с ИБС и/или сочетанием ИБС и АГ отмечается повышение показателей вариабельности САД, ДАД внутри визита, что, в свою очередь, может отрицательно сказываться на прогнозе и в дальнейшем привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Результаты одномоментного эпидемиологического исследования на открытой женской популяции среднеурбанизированного сибирского города показали высокую распространенность АГ, частоту выявления ИБС по расширенным критериям — 10,4%, «определенной» ИБС — 7,1%, низкую информированность о наличии АГ и низкий уровень комплаентности пациентов в отношении АГ.

В обследованной популяции выявлены особенности ассоциации уровня АД с распространенностью ИБС. У лиц с повышенным САД и ДАД чаще встречалась «определенная» ИБС и ИБС по «расширенным критериям», с изолированно повышенным ДАД — «возможная» ИБС в сравнении с нормальным его уровнем.

У лиц с наличием повышенного уровня САД или ДАД значительно увеличивается шанс развития ИБС (в 1,9–2,7 раза, $p < 0,05$).

Полученные результаты могут служить научной основой совершенствования стратегии первичной профилактики ССЗ среди женского населения, с учетом дальнейшего углубленного изучения взаимосвязей АГ с частотой выявления ИБС с целью адекватного отражения приоритетных направлений, а также мероприятий, обеспечивающих их решение, во всех профильных профилактических программах региона Западной Сибири.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Foy AJ, Mandrola JM. Heavy heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17–24. doi:10.1016/j.pop.2017.11.002
2. World Health Statistics reports on global health goals for 194 countries. 13 May 2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2015. (Accessed Mar 15, 2021) Available from: https://www.who.int/hrh/news/2015/world_stats_report_gbg/en/
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310:959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182
4. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].
5. Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифаттова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы. Соц. бюллетень. 2016;5:3–45. [Trubin V, Nikolaeva N, Paleeva M, Gavdifatova S. The elderly population of Russia: problems and prospects. *Sotsialnyi Biulleten' = Social Bulletin*. 2016;5:3–45. In Russian].
6. Григоричева Е. А., Мельников И. Ю. Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Артериальная гипертензия. 2013;19(2):178–183. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-178-183 [Grigorieva EA, Melnikov IY. Heart rate variability and endothelial function in subjects with hypertension and its association with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(2):178–183. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-2-178-183. In Russian].
7. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Е., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 Study). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. In Russian].
8. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
9. Бойцов С. А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. Терапевтический архив. 2016;1(88):4–10. doi:10.17116/terarkh20168814-10 [Boytsov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2016;1(88):4–10. doi:10.17116/terarkh20168814-10. In Russian].
10. Остроумова О. Д., Черняева М. С., Морозов А. П. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артери-

альной гипертензией и синдромом старческой астении. Системные гипертензии. 2019;16(4):52–60. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190577 [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Morozov AP. Target blood pressure levels in patients with arterial hypertension and frailty. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(4):52–60. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190577. In Russian].

11. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova JuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].

12. Константинов В. В., Жуковский Г. С., Тимофеева Т. Н., Константинова О. С., Капустина А. В., Валамова Т. А. и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. Кардиология. 1996;36(1):37–41. [Konstantinov VV, Zhukovsky GS, Timofeeva TN, Konstantinova OS, Kapustina AV, Varlamova TA et al. Ischemic heart disease, risk factors and mortality of male population: relationship to education. *Kardiologiya*. 1996;36(1):37–41. In Russian].

13. Каюмова М. М., Гакова Е. И., Сенаторова О. В. Эпидемиологические аспекты распространенности ишемической болезни сердца в открытой городской популяции: гендерные различия. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(2):146–151. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-2-146-151 [Kayumova MM, Gakova EI, Senatorova OV. Epidemiological aspects of the prevalence of coronary heart disease in an open urban population gender: differences. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2019;34(2):146–151. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-2-146-151. In Russian].

14. Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, Papacosta AO, Thomas MC, Wannamethee SG. Prediction of coronary heart disease by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(2):186–193. doi:10.1177/1741826710389394

15. Акимов Е. В., Гафаров В. В., Трубачева И. А., Кузнецов В. А., Гакова Е. И., Перминова О. А. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. Сибирский медицинский журнал. 2011;3(26):153–157. [Akimov EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, Kuznetsov VA, Gakova EI, Perminova OA. Ischemic heart disease in Siberia: interpopulational differences. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2011;3(26):153–157. In Russian].

16. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ*. 1968;56:1–188.

17. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Aziz M, Burnier M et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

19. Гакова Е. И., Гакова А. А., Каюмова М. М., Акимов М. Ю., Гафаров В. В. Особенности отношения к курению и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в открытой городской популяции трудоспособного возраста, их ассоциации. Сибирский медицинский журнал. 2019;34(4):157–167. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-157-167 [Gakova EI,

Gakova AA, Kayumova MM, Akimov MYu, Gafarov VV. Attitudes to smoking and diagnostics of cardiovascular diseases in an open working-age urban population and their associations. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):157–167. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-157-167. In Russian].

20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2199–2269. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.005

21. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization (WHO), 2009. 237 p. doi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>

22. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(12):1252–1259. doi:10.1111/jch.13107

23. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8

24. Черняева М. С., Остроумова О. Д. Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией старческого возраста без синдрома старческой астении. Лечебное дело. 2019;1:44–57. doi:10.24411/2071-5315-2019-12089 [Cherniaeva MS, Ostroumova OD. Target levels of systolic and diastolic blood pressure in very old patients with arterial hypertension without frailty. *Lechebnoye Delo*. 2019;1:44–57. doi:10.24411/2071-5315-2019-12089. In Russian].

25. Arrieta MI, Foreman RD, Crook ED, Icenogle ML. Providing continuity of care for chronic diseases in the aftermath of katrina: From field experience to policy recommendations. *Dis Med Pub Health Prep*. 2009;3(3):174–182. doi:10.1097/DMP.0b013e3181b66ae4

26. Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д., Имаева А. Э., Лукьянов М. М., Артамонова Г. В. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):44–51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51 [Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, Imaeva AE, Lukyanov MM, Artamonova GV, et al. Combinations of coronary heart disease with other noncommunicable diseases in the adult population: associations with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):44–51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51. In Russian].

27. Рагино Ю. И., Кузьминых Н. А., Щербаклова Л. В., Денисова Д. В., Шрамко В. С., Воевода М. И. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78–84. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84 [Ragino YuI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, Denisova DV, Shramko VS, Voevoda MI. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25–45 years. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):78–84. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84. In Russian].

28. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017;146(6):7–85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85 [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2017;146(6):7–85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85. In Russian].

29. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

Информация об авторах

Гакова Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: mail: gakova@infarkta.net;

Каюмова Марина Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Акимов Александр Михайлович — кандидат социологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net;

Гакова Анастасия Алексеевна — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru;

Акимова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaEV@infarkta.net.

Author information

Ekaterina I. Gakova, MD, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: gakova@infarkta.net;

Marina M. Kayumova, MD, PhD, Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net;

Aleksandr M. Akimov, PhD in Sociology, Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian

Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: AkimovAM@infarkta.net;

Anastasiya A. Gakova, Research Assistant, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru;

Ekaterina V. Akimova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaEV@infarkta.net.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.248:575.113

Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы

Е. Ю. Брагина¹, И. А. Гончарова¹, И. Ж. Жалсанова¹,
Е. В. Немеров², М. С. Назаренко^{1,2}, М. Б. Фрейдин¹,
В. П. Пузырев^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской
генетики, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Россия

² «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Брагина Елена Юрьевна,
НИИ МГ, Томский НИМЦ РАН,
наб. р. Ушайки, д. 10, г. Томск,
Россия, 634050.
Тел.: 8(3822)90–11–01 (доп. 1831).
E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru

Статья поступила в редакцию
01.02.22 и принята к печати 28.03.22.

Резюме

Цель исследования — поиск ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) генов, потенциально вовлеченных в развитие коморбидных фенотипов бронхиальной астмы (БА) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), различающихся по времени манифестации каждого из данных заболеваний относительно друг друга. **Материалы и методы.** Генотипирование 92 SNPs выполнено с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF у пациентов с БА в сочетании с ГБ (n = 97) в сравнении с контрольной группой практически здоровых индивидов (n = 153). Группа пациентов с коморбидной патологией была разделена на две подгруппы в зависимости от времени начала клинических симптомов БА относительно ГБ, и распространенность всех изученных SNPs сравнивали в каждой подгруппе относительно контроля. **Результаты.** Установлено, что полиморфный вариант rs11590807, регулирующий экспрессию генов *UTP25*, *TRAF3IP3*, *C1orf74*, *HSD11B1-AS1*, *IRF6*, в том числе в тканях сердца, сосудов, а также легких, ассоциирован с развитием коморбидности БА и ГБ независимо от начала манифестации каждого из этих заболеваний. Ассоциации других выявленных вариантов специфичны относительно времени начала каждого из составляющих коморбидность заболеваний (БА и ГБ). Так, вариант rs1010461, регулирующий экспрессию генов *RNASE4* и *ANG* в тканях легких, сердца и сосудов, специфичен для развития ГБ на фоне БА, а варианты rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214 и rs480575, регулирующие экспрессию гена *CAT* в крови, сосудах, сердце и других тканях, специфичны для фенотипа БА, манифестирующей после ГБ. **Заключение.** Установлена специфичность ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов в развитии коморбидных фенотипов БА и ГБ, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга.

Ключевые слова: коморбидность, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, однонуклеотидный полиморфный вариант, SNPs

Для цитирования: Брагина Е. Ю., Гончарова И. А., Жалсанова И. Ж., Немеров Е. В., Назаренко М. С., Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2022;28(1):87–95. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95

Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma

E. Yu. Bragina¹, I. A. Goncharova¹, I. Zh. Zhalsanova¹,
E. V. Nemerov², M. S. Nazarenko^{1, 2}, M. B. Freidin¹,
V. P. Puzyrev^{1, 2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National
Research Medical Center of the Russian Academy
of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Elena Yu. Bragina,
Research Institute of Medical Genetics,
Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy
of Sciences,
10 emb. Ushayki r., Tomsk,
634050 Russia.
Phone: 8(3822)90-11-01 (add. 1831).
E-mail: elena.bragina@medgenetics.ru

Received 1 February 2022;
accepted 28 March 2022.

Abstract

Objective. To assess the association of single nucleotide polymorphisms of genes potentially involved in the comorbidity of bronchial asthma (BA) and essential hypertension (HTN) in patients with different time onset of the diseases. **Design and methods.** Genotyping of 92 SNPs was performed using MALDI-TOF mass spectrometry in patients with BA and HTN (n = 97) and healthy individuals (n = 153). The group of patients with comorbid pathology was divided into two subgroups depending on the time of onset of symptoms of BA relative to HTN, and the prevalence of all studied SNPs was compared in each subgroup relative to the control. **Results.** The variant rs11590807 regulating expression for *UTP25*, *TRAF3IP3*, *C1orf74*, *HSD11B1-AS1*, *IRF6* genes in the heart, blood vessels, and lung is associated with BA and HTN, regardless of the time onset of each of these diseases. Associations of other variants are specific with respect for each subgroup of comorbid diseases. The rs1010461 variant, which regulates the expression of *RNASE4* and *ANG* genes, is linked with HTN as the first phenotype of the comorbidity. The rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214, and rs480575 variants, which regulate the expression of *CAT* gene, are associated with BA as the first phenotype of disease comorbidity. **Conclusions.** We found specific associations of the studied polymorphic variants in the development of comorbid phenotypes of BA and HTN, which differ in the time of manifestation of each of the diseases relative to each other.

Key words: comorbidity, bronchial asthma, hypertension, SNPs

For citation: Bragina EYu, Goncharova IA, Zhalsanova IZh, Nemerov EV, Nazarenko MS, Freidin MB, Puzyrev VP. Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):87-95. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95

Введение

Структура заболеваний у человека неоднородна, что проявляется различными вариантами сочетаний болезней (коморбидность), включая сопутствующие патологии, связанные общим патогенетическим механизмом (синтропия, «прямая» коморбидность), а также болезни, редко проявляющиеся совместно на фенотипическом уровне (дистропия, «обратная» коморбидность) [1]. Коморбидность часто ассоциируется с большей выраженностью основных кли-

нических симптомов, тяжелыми функциональными нарушениями и неудовлетворительными исходами медикаментозной терапии, поэтому лечение таких пациентов остается одной из наиболее сложных задач в клинической практике.

Гипертоническая болезнь (ГБ) и бронхиальная астма (БА) — широко распространенные заболевания, затрагивающие сотни миллионов человек во всем мире [2, 3]. В изучении механизмов развития этих заболеваний достигнуты немалые успехи,

свидетельствующие об общих звеньях патогенеза. Так, получены убедительные доказательства участия воспаления в патофизиологии не только БА, но также и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. У значительной части пациентов с БА и артериальной гипертензией повышены маркеры системного воспаления, такие как С-реактивный белок [5]. Клетки врожденного иммунитета, включая моноциты/макрофаги и дендритные клетки, могут способствовать повышению артериального давления посредством воздействия, главным образом, на функцию почек и сосудов, Т- и В-клетки адаптивного иммунитета вовлечены в развитие артериальной гипертензии и гипертензивное поражение органов-мишеней. Нарушения передачи сигналов интерлейкина 17 (IL-17), интерферона гамма (IFNG), IL-1 и других цитокинов, как в экспериментальных моделях, так и у пациентов с БА и болезнями сердечно-сосудистой системы, являются важными компонентами общего патогенетического механизма [6].

В последнее время отмечается рост числа случаев коморбидности БА и ГБ, особенно в старшей возрастной группе пациентов [7]. Согласно результатам исследований, молекулярно-генетические факторы являются факторами риска развития коморбидных фенотипов [8, 9], что характерно, в том числе, для коморбидности БА и сердечно-сосудистой патологии, которая имеет отчасти генетическое происхождение [10, 11].

Наиболее активно, особенно в последние годы, изучаются генетические причины коморбидности, однако такой аспект, как последовательность развития заболеваний, составляющих коморбидный фенотип, остается без должного внимания. В зависимости от первого диагноза и последующего сопутствующего заболевания сформированная коморбидность по сути представляет собой в каждом случае отдельный фенотип, развитие которого сопряжено с различными генетическими вариантами и факторами среды, в частности, используемой лекарственной терапией. Например, применение селективных/неселективных бета-блокаторов для достижения контроля ГБ способствует обострению симптоматики БА [12], а прием бета-адреномиметиков для лечения БА повышает частоту сердечных сокращений, что затрудняет их использование у пациентов с ГБ [13].

Цель исследования — поиск генетических вариантов, связанных с развитием коморбидности БА и ГБ в зависимости от последовательности манифестации этих патологий.

Материалы и методы

Для исследования ассоциаций 92 однонуклеотидных вариантов (SNPs), ранее идентифицированных *in silico* как потенциально важных для развития коморбидности БА и ГБ, использовали дизайн «случай-контроль» [14, 15]. В исследование включены 2 группы пациентов, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга: «БА + ГБ» — пациенты, у которых развитие БА предшествовало развитию ГБ ($n = 64$ (49 женщин, 15 мужчин); средний возраст составил 61,2 года); «ГБ + БА» — пациенты, у которых развитие ГБ предшествовало развитию БА ($n = 33$ (22 женщины, 11 мужчин; средний возраст составил 59,6 года). Пациенты были обследованы при госпитализации в терапевтические и пульмонологические отделения медицинских учреждений Томска. В работе использовали такой показатель, как «возраст начала заболевания», который был определен при опросе пациентов/соответствующих записей медицинских историй. За время начала заболевания принимали время начала характерных для БА (приступы удушья, одышка) и ГБ (стойкое повышение артериального давления) симптомов. Симптоматическая артериальная гипертензия была исключена, в том числе в нехарактерных случаях молодого возраста начала гипертензии для некоторых пациентов. В случае если от начала одного заболевания в течение года был поставлен второй диагноз, пациента относили в группу согласно очередности постановки диагноза. Контрольную группу составили индивиды без клинических проявлений БА, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2-го типа ($n = 153$ (112 женщин; 41 мужчина); средний возраст 47,7 года). Этническая принадлежность к восточным европеоидам (славяне) была основным критерием включения для всех участников исследования.

Генотипирование SNPs в исследуемых выборках выполнено с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе Sequenom MassARRAY® (США). Анализ ассоциаций аллелей и генотипов SNPs с развитием заболеваний произведен с использованием χ^2 критерия. Рисковые аллели, предрасполагающие к развитию заболевания, рассчитывали с помощью расчета отношения шансов (OR) и доверительного интервала (95 % CI). Для расчетов использовали MultiSNPR v1.0.a-01 (<http://ubunt.medgenetics.ru/rimg-toolbox/anton-apps/multisnpr/>), реализованную на языке R (R version 4.0.2 (2020-06-22)). Для описательной статистики исследуемых групп использовали StatSoft v. STATISTICA 10. Для оценки силы статистической взаимосвязи между признаками использовали коэффициент корреля-

ции Пирсона. Статистически значимыми считали ассоциации с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Также использовали доступные онлайн-ресурсы для аннотации ассоциированных полиморфных вариантов: eQTL каталог FIVEx (<https://fivex.sph.umich.edu/>), POLYMPACT (<https://bcglab.cibio.unitn.it/polym pact/>).

Исследование проведено с использованием Биологической коллекции «Биобанк населения Северной Евразии» на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ МГ, Томский НИМЦ РАН. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ МГ, Томский НИМЦ РАН (Протокол № 2 от 30.05.2016 г.). Для всех участников получены информированные согласия.

Результаты и обсуждение

В исследуемой выборке пациенты с коморбидной патологией (БА в сочетании с ГБ) характеризуются различием во времени манифестации каждого из заболеваний. Возраст, в котором регистрируют-

ся первые клинические проявления БА, в два раза ниже среди пациентов «БА + ГБ» по сравнению с пациентами из группы «ГБ + БА», медиана возраста составила 25,0 лет и 50,0 лет в соответствующих группах (табл. 1). Возраст начала первых клинических проявлений ГБ в группах «БА + ГБ» (медиана возраста: 47,0 лет) и «ГБ + БА» (медиана возраста: 45,0 лет) практически не различается. Большинство случаев начала БА/ГБ в исследуемой выборке регистрируется в период от 40 до 60 лет. Наблюдается слабая положительная корреляция между значениями возраста начала болезней. Так, увеличение возраста начала БА ведет к увеличению возраста начала ГБ ($r = 0,3628$; $p = 0,0003$), соответственно возраст является рисковым фактором обоих заболеваний, а манифестация БА в старшем возрасте способствует развитию ГБ (рис. 1). Наблюдаемые различия, связанные с последовательным развитием каждого из заболеваний, предполагают формирование коморбидных фенотипов БА и ГБ, в развитии которых могут быть задействованы разные патогенетические, в том числе молекулярно-генетические механизмы.

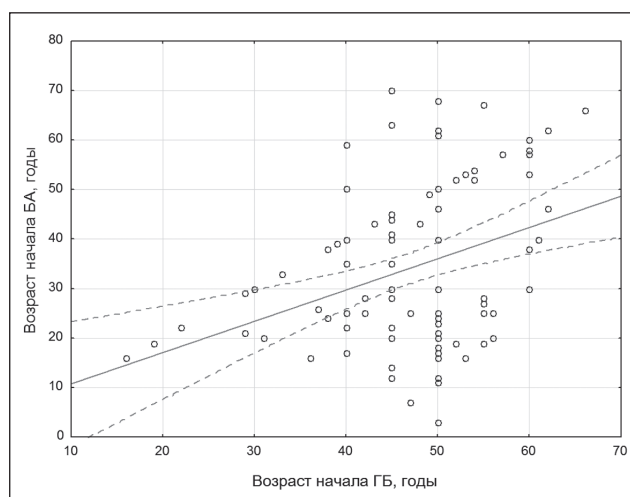
Таблица 1

ВОЗРАСТ НАЧАЛА ПЕРВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ МАНИФЕСТАЦИИ КАЖДОГО ИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Показатель	Группы пациентов					
	БА + ГБ			ГБ + БА		
	$M_e \pm SD$	Min	Max	$M_e \pm SD$	Min	Max
Возраст начала БА, годы	$25,0 \pm 12,2$	3,0	63,0	$50,0 \pm 14,9$	16,0	70,0
Возраст начала ГБ, годы	$47,0 \pm 7,3$	29,0	62,0	$45,0 \pm 12,7$	16,0	66,0

Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь; M_e — медиана; SD — стандартное отклонение; Min — минимальное значение возраста в группе; Max — максимальное значение возраста в группе.

Рисунок 1. Корреляция возраста начала первых клинических проявлений заболеваний ($r = 0,3628$; $p = 0,0003$)



Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь.

В результате оценки распространенности SNPs вариантов в фенотипических группах, различающихся по времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга, выявлен ряд особенностей. При сравнении пациентов «ГБ + БА» и «БА + ГБ» между собой наблюдали значимые различия только для одного варианта rs12587456 и только при сравнении аллелей в этих двух группах $\chi^2_{\text{аллели}} = 5,6$ ($p = 0,018$), $\chi^2_{\text{генотипы}} = 5,8$ ($p = 0,054$). Далее сравнение проводили между пациентами и контрольной группой. Один из вариантов (rs11590807) ассоциирован с обоими фенотипами («БА + ГБ» и «ГБ + БА») вне зависимости от времени манифестации каждого из заболеваний относительно друг друга (табл. 2). Частота аллеля Т у больных варьирует от 28,1 % до 32,3 %, что значительно превышает его частоту среди здоровых индивидов (18 %), OR для носителей аллеля Т среди пациентов с «БА + ГБ» составляет 1,75 (95 % CI: 1,08–2,85); $p = 0,031$, а среди пациентов с «ГБ + БА» — 2,13 (95 % CI: 1,16–3,92); $p = 0,021$. Вероятно, этот вариант в целом имеет отношение к развитию коморбидного состояния БА с сердечно-сосудистой патологией, независимо от последовательности манифестации, что подтверждается исследованием коморбидного фенотипа БА, ишемической болезни сердца и метаболическими заболеваниями [10]. Вариант rs11590807 многофункционален, расположен в регуляторном регионе генома и координирует экспрессию в различных тканях, в том числе легких, сердце и сосудах, важных генов, задействованных в биогенезе рибосом (*UTP25*), в поддержании иммунного гомеостаза (*TRAF3IP3*), функционировании эндокринной системы (*C1orf74*, *HSD11B1-AS1*), в регуляции транскрипции интерферона (*IRF6*).

Ассоциация rs1010461 специфична для развития ГБ на фоне БА. Аллель А, связанный с повышенной экспрессией генов *RNASE4* и *ANG* в цельной крови и легочной ткани, чаще регистрируется в группе пациентов с фенотипом «БА + ГБ» (61,7 %) по сравнению с контролем (50,0 %). OR развития этого фенотипа у носителей аллеля А составляет 1,61 (95 % CI: 1,03–2,52; $p = 0,034$). Физиологически ангиогенин (белковый продукт гена *ANG*) индуцируется при воспалении, способствует заживлению ран, а также обладает противомикробной активностью [16]. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов, который нарушен у пациентов с ГБ [17]. Увеличение васкуляризации в ткани легких в значительной степени способствует патогенезу БА и коррелирует с рядом клинических показателей, включая гиперреактивность бронхов, ограничение скорости воздушного потока [18]. В пе-

риод астматического приступа регистрируется повышение уровней фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенина, которые в значительной степени снижаются после кортикостероидной терапии [19]. Известно, что использование лекарственной терапии одного заболевания может быть одним из важных факторов, способствующих развитию последующих сопутствующих заболеваний. Лекарства для лечения одного заболевания могут быть причиной развития сопутствующей болезни, например, бета-блокаторы для лечения артериальной гипертензии и сердечных заболеваний могут усугубить течение астмы [20], триметоприм и сульфаметоксазол для лечения СПИДа могут усилить предрасположенность пациента к синдрому Стивенса–Джонсона и токсическому эпидермальному некролизу [21]. Кортикостероидная терапия БА может выступать в качестве неблагоприятного фактора для развития последующей артериальной гипертензии [22]. Высокий риск бронхоконстрикции при применении неселективных бета-адреноблокаторов для купирования аритмий, терапии артериальной гипертензии и других заболеваний исключает применение этих препаратов при тяжелой неконтролируемой БА, соответственно может провоцировать коморбидность этого заболевания к основному диагнозу [23]. Другой пример лекарственной терапии, влияющий на коморбидность БА и ГБ, связан с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые подавляют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым регулируют тонус сосудов и артериальное давление. Неблагоприятные реакции для астматиков при применении этих препаратов опосредованы брадикинином, потенциально влияющим на гиперреактивность дыхательных путей. У 4–35 % пациентов возникает кашель, вызванный использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Наличие атопии и БА может увеличить этот риск, особенно у пациентов с более тяжелой астмой [24, 25]. Поскольку наше исследование ограничено уже известными фенотипами и отсутствует возможность оценки используемой терапии на формирование коморбидного фенотипа, мы можем только предполагать влияние терапии как БА, так и ГБ на последующее развитие сопутствующего заболевания в исследуемой выборке.

Заслуживают интереса и такие работы, в которых установлен благоприятный эффект лечения одного заболевания на исход коморбидной патологии. В частности, статины, используемые для профилактики прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, могут улучшать контроль БА [26]. Совсем недавно вышла работа, показавшая, что общие белки, задействованные в развитии сопутствующих заболе-

Таблица 2

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Генотипы	Контроль, в% (n = 148)	БА + ГБ, в% (n = 64)	ГБ + БА, в% (n = 31)
rs11590807			
CC	65,5	50,0	48,4
CT	32,4	43,8	38,7
TT	2,0	6,2	12,9
Аллель T	18,2	28,1	32,3
Значение χ^2 (p)		5,9 (0,050)¹ 4,6 (0,031)²	9,3 (0,010)¹ 5,3 (0,021)²
rs1010461			
AA	29,1	35,9	34,4
AC	41,8	51,6	34,4
CC	29,1	12,5	31,2
Аллель A	50,0	61,7	51,6
Значение χ^2 (p)		6,7 (0,035)¹ 4,5 (0,034)²	0,7 (0,719) ¹ 0,0 (0,929) ²
rs480575			
AA	53,8	40,3	37,5
AG	37,9	48,4	34,4
GG	8,3	11,3	28,1
Аллель G	27,2	35,5	45,3
Значение χ^2 (p)		3,2 (0,205) ¹ 2,4 (0,118) ²	10,2 (0,006)¹ 7,2 (0,007)²
rs11032700			
AA	44,1	33,9	30,3
AC	46,2	51,6	39,4
CC	9,7	14,5	30,3
Аллель C	32,8	40,3	50,0
Значение χ^2 (p)		2,3 (0,316) ¹ 1,9 (0,172) ²	10,0 (0,007)¹ 6,2 (0,013)²
rs769214			
AA	42,6	32,8	34,4
AG	48,0	53,1	34,4
GG	9,4	14,1	31,2
Аллель G	33,4	40,6	48,4
Значение χ^2 (p)		2,2 (0,335) ¹ 1,7 (0,191) ²	10,9 (0,004)¹ 4,5 (0,034)²
rs11032699			
GG	41,6	31,3	34,4
GT	48,9	54,7	34,4
TT	9,5	14,0	31,2
Аллель T	33,9	41,4	48,4
Значение χ^2 (p)		2,4 (0,296) ¹ 1,9 (0,171) ²	11,0 (0,004)¹ 4,2 (0,040)²
rs484214			
AA	52,8	37,5	43,8
AG	39,0	51,6	28,1
GG	8,2	10,9	28,1
Аллель G	27,7	36,7	42,2
Значение χ^2 (p)		4,1 (0,126) ¹ 2,9 (0,085) ²	10,1 (0,006)¹ 4,5 (0,033)²

Примечание: БА — бронхиальная астма; ГБ — гипертоническая болезнь; n — количество индивидов в группе; p¹ — уровень значимости различий, достигнутый при сравнении генотипов; p² — уровень значимости различий, достигнутый при сравнении аллелей.

ваний, в том числе БА и артериальной гипертензии, зачастую являются лекарственными мишенями [27]. Вероятно, что такие наблюдения дают возможность не только эффективно лечить отдельные заболевания, но и в будущем — коморбидные состояния.

С развитием фенотипа «ГБ + БА» связаны варианты, находящиеся в неравновесии по сцеплению, включая rs769214*G: OR = 1,87 (95 % CI: 1,04–3,34); $p = 0,034$; rs11032700*C: OR = 2,05 (95 % CI: 1,15–3,65); $p = 0,013$; rs11032699*T: OR = 1,83 (95 % CI: 1,03–3,28); $p = 0,040$; rs484214*G: OR = 1,90 (95 % CI: 1,05–3,44); $p = 0,033$; rs480575*G: OR = 2,21 (95 % CI: 1,2–4,0); $p = 0,007$), регулирующие экспрессию преимущественно гена *CAT* во многих тканях (табл. 2). Каталаза является важным антиоксидантным ферментом, физиологическая роль которого состоит в снижении неблагоприятных эффектов активных форм кислорода, поэтому полиморфизм этого гена широко исследован при многих заболеваниях, связанных с окислительным стрессом. Исследования показали связь SNPs, локализованных в промоторе этого гена, с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа [28, 29], БА [30]. Стоит отметить, что все ассоциированные SNPs не только затрагивают регуляторные элементы в геноме и влияют на активность различных генов в тканях органов-мишеней исследуемых заболеваний, но и характеризуются функциональными отношениями между ними [31], что может иметь основополагающее значение для идентификации предполагаемых взаимодействий вариантов при разных фенотипах сопутствующих болезней.

Выводы

В результате исследования установлены различия в структуре генетической коморбидности БА и ГБ в зависимости от последовательности манифестации фенотипов. Развитие фенотипа «БА + ГБ» ассоциировано с двумя SNPs: rs11590807 и rs1010461, а фенотипа «ГБ + БА» со следующими вариантами: rs11590807, rs769214, rs11032700, rs11032699, rs484214 и rs480575. Спектр генов, экспрессия которых регулируется ассоциированными вариантами, затрагивает гены, белковые продукты которых участвуют в антиоксидантной защите, иммунном ответе, регуляции транскрипции и других процессах. Ключевым результатом этой работы является демонстрация генетической неоднородности развития коморбидных фенотипов БА с ГБ, различающихся в последовательности манифестации каждого из заболеваний. Соответственно, в дальнейшем акцент может сместиться на исследование как генетических причин, так и других возможных

факторов, влияющих на развитие коморбидных фенотипов (например, неблагоприятный эффект лекарственных препаратов, используемых для терапии БА и ГБ, который также может способствовать коморбидности у генетически предрасположенных к данным фенотипам индивидов). Существенным ограничением настоящего исследования является малочисленность выборок, однако в отличие от большинства работ, сосредоточенных на изучении подверженности отдельным фенотипам, это исследование фиксирует факт того, что разные варианты генов вовлечены в развитие коморбидности БА и ГБ в зависимости от последовательности развития каждого из заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования по репликации полученных ассоциаций в больших по размеру, разных по этнической принадлежности выборках, оценке функциональной значимости идентифицированных SNPs, а также связи клинических особенностей БА и ГБ с их лекарственной терапией.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041–7. / The work was carried out within the framework of the State Task of the Ministry of Science and Higher Education No. 122020300041–7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015;51(4):491–502. doi:10.7868/S0016675815040098 [Puzyrev VP. Genetic basis of human comorbidity. Russian Journal of Genetics. 2015;51(4):491–502. doi:10.7868/S0016675815040098. In Russian].
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol. 2020;42(1):5–15. doi:10.1007/s00281-020-00785-1
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223–237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
4. Wenzel UO, Ehmke H, Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. Cell Tissue Res. 2021;385(2):393–404. doi:10.1007/s00441-020-03409-0
5. Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of hypertension in patients with asthma. N Engl J Med. 2019;381(11):1046–1057. doi:10.1056/NEJMr1800345
6. Cardet JC, Bulkhi AA, Lockey RF. Nonrespiratory comorbidities in asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(11):3887–3897. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.027
7. Park S, Choi NK, Kim S, Lee CH. The relationship between metabolic syndrome and asthma in the elderly. Sci Rep. 2018;8(1):9378. doi:10.1038/s41598-018-26621-z
8. Rzhetsky A, Wajngurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. Proc Natl Acad

Sci USA. 2007;104(28):11694–11699. doi:10.1073/pnas.0704820104

9. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека. Медицинская генетика. 2008;7(9):3–9. [Puzyrev VP. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. Medical Genetics. 2008;7(9):3–9. In Russian].

10. Брагина Е. Ю., Гончарова И. А., Жалсанова И. Ж., Немеров Е. В., Назаренко М. С., Фрейдин М. Б. Бронхиальная астма в структуре генетических связей синтропии сердечно-сосудистого континуума. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(4):52–61. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 [Bragina EYu, Goncharova IA, Zhalsanova IZ, Nemerov EV, Nazarenko MS, Freidin MB. Bronchial asthma in the genetic framework of cardiovascular continuum syntropy. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(4):52–61. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-52-61 In Russian].

11. Bragina EY, Goncharova IA, Garaeva AF, Nemerov EV, Babovskaya AA, Karpov AB et al. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. J Integr Bioinform. 2018;15(4):20180052. doi:10.1515/jib-2018-0052

12. Tiotiu A, Novakova P, Kowal K, Emelyanov A, Chong-Neto H, Novakova S et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. Expert Rev Respir Med. 2019;13(9):815–822. doi:10.1080/17476348.2019.1649147

13. Van Ganse E, Texier N, Dima AL, Belhassen M, Laforest L, Herbage S et al. Effects of short- and long-acting beta-agonists on asthma exacerbations: a prospective cohort. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124(3):254–260. doi:10.1016/j.anai.2019.12.012

14. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, Bragina EY, Freidin MB, Goncharova IA et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. BMC Med Genomics. 2018;11(Suppl 1):15. doi:10.1186/s12920-018-0331-4

15. Zolotareva O, Saik OV, Königs C, Bragina EY, Goncharova IA, Freidin MB et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. Sci Rep. 2019;9(1):16302. doi:10.1038/s41598-019-52762-w

16. Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1864–1874. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01995.x

17. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic factors. PLoS One. 2015;10(5):e0126190. doi:10.1371/journal.pone.0126190

18. Chetta A, Zanini A, Torre O, Olivieri D. Vascular remodeling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation. Inflamm Allergy Drug Targets. 2007;6(1):41–45. doi:10.2174/187152807780077273

19. Abdel-Rahman AMO, El-Sahriy SAF, Bakr SI. A comparative study of two angiogenic factors: vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. Chest. 2006;129(2):266–271. doi:10.1378/chest.129.2.266

20. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. BMC Med. 2017;15(1):18. doi:10.1186/s12916-017-0781-0

21. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. Am J Clin Dermatol. 2012;13(1):49–54. doi:10.2165/11593240-000000000-00000

22. Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, Ngor E, Chen W, Zuraw BL. Hypertension and asthma: a comorbid relationship. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(1):76–81. doi:10.1016/j.jaip.2015.07.009

23. Tiotiu A, Novakova P, Kowal K, Emelyanov A, Chong-Neto H, Novakova S et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. Expert Rev Respir Med. 2019;13(9):815–822. doi:10.1080/17476348.2019.1649147

24. Yılmaz İ, Türk M, Baran Ketencioğlu B, Çetinkaya Z, Tutar N, Oymak FS et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough. Clin Respir J. 2020;14(4):382–388. doi:10.1111/crj.13143

25. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Wang H. Intolerance to Angiotensin converting enzyme inhibitors in asthma and the general population: a UK population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(9):3431–3439.e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.055

26. Naing C, Ni H. Statins for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7): CD013268. doi:10.1002/14651858.CD013268.pub2

27. Karunakaran KB, Ganapathiraju MK, Jain S, Brahmachari SK, Balakrishnan N. Drug contraindications in comorbid diseases: a protein interactome perspective. bioRxiv. 2022;465–475. doi:10.1101/2022.01.11.475465

28. Zhou XF, Cui J, DeStefano AL, Chazaro I, Farrer LA, Manolis AJ et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension. Dis Markers. 2005;21(1):3–7. doi:10.1155/2005/487014

29. Hebert-Schuster M, Fabre EE, Nivet-Antoine V. Catalase polymorphisms and metabolic diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012;15(4):397–402. doi:10.1097/MCO.0b013e328354a326

30. Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA, Kozhuhov MA, Panfilov VI. Tobacco smoking, fruit and vegetable intake modify association between –21A > T polymorphism of catalase gene and risk of bronchial asthma. J Asthma. 2009;46(3):217–224. doi:10.1080/02770900802492103

31. Valentini S, Gandolfi F, Carolo M, Dalfovo D, Pozza L, Romanel A. Polymapct: exploring functional relations among common human genetic variants. Nucleic Acids Res. 2022; gkac024. doi:10.1093/nar/gkac024

Информация об авторах

Брагина Елена Юрьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0002-1103-3073;

Гончарова Ирина Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Жалсанова Ирина Жаргаловна — младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Немеров Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии «Сибирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9858-366X;

Назаренко Мария Сергеевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, профессор кафедры медицинской генетики «Сибирский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0673-4094;

Фрейдин Максим Борисович — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ МГ, Томский НИМЦ, ORCID: 0000-0002-1439-6259;

Пузырев Валерий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ МГ, Томский НИМЦ, заведующий кафедрой медицинской генетики СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

Author information

Elena Yu. Bragina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1103-3073;

Irina A. Goncharova, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Irina Zh. Zhalsanova, Junior Researcher, Laboratory of Genomics of Orphan Diseases, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6848-7749;

Eugenie V. Nemerov, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9858-366X;

Mariya S. Nazarenko, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-0673-4094;

Maksim B. Freidin, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1439-6259;

Valery P. Puzyrev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Medical Genetics, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.61

Артериальная гипертензия как маска АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита

**В. С. Башняк, Э. М. Мамутова, С. А. Бернс,
И. И. Алмазова, Н. В. Шашкова, Р. Н. Шепель,
О. М. Драпкина**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Башняк Владислав Сергеевич,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101000.
E-mail: VBashnyak@gnicpm.ru

*Статья поступила в редакцию
23.09.21 и принята к печати 12.01.22.*

Резюме

Одной из причин развития ренопаренхиматозной артериальной гипертензии (АГ) является гломерулонефрит, связанный с циркулирующими аутоантителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Несмотря на то, что АГ при данном заболевании характеризуется «мягким» течением, иногда она может быть первым проявлением АНЦА-гломерулонефрита и причиной обращения к врачу первичного звена здравоохранения. В настоящей работе рассматривается клинический случай пациентки 45 лет с ренопаренхиматозной АГ, развившейся на фоне АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. В данном клиническом случае АГ явилась единственным проявлением, в связи с которым пациентка обратилась за медицинской помощью. Также данный клинический случай лишний раз подчеркивает необходимость, в первую очередь, врачей амбулаторного звена настороженно относиться к любому повышению артериального давления, в особенности у пациентов молодого и среднего возрастов.

Ключевые слова: ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, АНЦА-ассоциированный васкулит, артериальное давление, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Башняк В. С., Мамутова Э. М., Бернс С. А., Алмазова И. И., Шашкова Н. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Артериальная гипертензия как маска АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):96–102. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-96-102

Hypertension as a mask of ANCA-associated glomerulonephritis

V. S. Bashnyak, E. M. Mamutova, S. A. Berns,
I. I. Almazova, N. V. Shashkova, R. N. Shepel,
O. M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy
and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:
Vladislav S. Bashnyak,
National Medical Research Center for
Therapy and Preventive Medicine,
10 b. 3, Petroverigsky lane, Moscow,
101000 Russia.
E-mail: VBashnyak@gnicpm.ru

Received 23 September 2021;
accepted 12 January 2022.

Abstract

Glomerulonephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is one of the causes of renal parenchymal disease, which can lead to secondary hypertension (HTN). Clinical course of HTN in this case is usually mild, however, high blood pressure can become the only reason to refer to a primary care physician. We report a case of a 45-year old woman with renal parenchymal disease due to ANCA-glomerulonephritis and secondary HTN. HTN was the only clinical manifestation of the disease led to the hospital admission. With this clinical case we emphasize that primary care physicians should always attempt to identify secondary causes of HTN.

Key words: renal parenchymal hypertension, ANCA-associated glomerulonephritis, ANCA-associated vasculitis, blood pressure, chronic kidney disease

For citation: Bashnyak VS, Mamutova EM, Berns SA, Almazova II, Shashkova NV, Shepel RN, Drapkina OM. Hypertension as a mask of ANCA-associated glomerulonephritis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):96–102. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-96-102

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития преждевременной смерти за счет развития таких заболеваний, как ишемический и геморрагический инсульты, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и других [1]. Вторичные гипертензии выявляются у 5–10 % пациентов с АГ. Среди них на долю ренопаренхиматозных АГ приходится 2–10 % [1, 2]. Одной из причин развития ренопаренхиматозной АГ является гломерулонефрит, связанный с циркулирующими аутоантителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [3]. Несмотря на то, что АГ при данном заболевании развивается на поздних стадиях вследствие выраженного нефросклероза, иногда она может быть единственной причиной обращения к врачу первичного звена здравоохранения.

Согласно определению, утвержденному на международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 года [4], АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) — это группа некротизирующих васкулитов, характеризующихся хроническим малоиммунным воспалением стенки преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы и мелкие артерии), ассоциированных с наличием циркулирующих АНЦА. Различают антитела к протеиназе 3 (Пр3-АНЦА) и АТ к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

По данным литературы, заболеваемость АНЦА-СВ в мире колеблется от 1,2–3,3 случаев на 100 тысяч населения, в то время как распространенность может достигать до 42,1 случаев на 100 тысяч населения. При этом данных по распространенности этой группы заболеваний в России и странах СНГ нет [5]. Выявляется АНЦА-СВ преимущественно

у лиц старше 60 лет, при этом отмечается незначительное преобладание в распространении среди лиц мужского пола [6]. Данная группа заболеваний характеризуется многофакторными патогенетическими механизмами, а также вариабельностью клинических фенотипов заболевания. Симптомом-комплекс АНЦА-СВ во многом зависит от пораженного сосудистого русла, однако к типичным клиническим проявлениям относится следующая «триада»: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек. Распространенность поражения того или иного органа в зависимости от варианта АНЦА-СВ различна, однако независимо от клинического фенотипа частота нефропатий может достигать до 90 %. К возможным проявлениям поражения почек можно отнести быстро прогрессирующий гломерулонефрит (наиболее типичный вариант течения), острый нефритический синдром, бессимптомную протеинурию и микрогематурию, макрогематурию, нефритический синдром [7].

На фоне улучшения диагностики, открытия новых генно-инженерных таргетных препаратов, прогноз заболевания значимо поменялся: если 20 и более лет назад смертность в первые 2 года после постановки диагноза могла достигать 90 % [8, 9], то согласно более современным данным годовая смертность достигает 30 %. В половине случаев летальный исход связан с инфекционными осложнениями, а в менее чем 20 % случаев смерть ассоциирована с активностью васкулита. Показатель 5-летней выживаемости составляет от 75 % до 80 % [6, 10].

Клинический случай

В рамках обсуждаемой темы представляем клинический случай вторичной АГ. В отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России поступила женщина 45 лет с жалобами на повышение артериального давления (АД) максимально до 220 и 120 мм рт. ст., сопровождающееся тошнотой, головной болью, шумом в ушах.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение пяти лет (с сорокалетнего возраста) пациентка отмечает повышение уровня АД. В течение трех лет, по рекомендациям врача-терапевта, принимает антигипертензивные препараты различных классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты медленных кальциевых каналов без достижения целевых значений АД. В течение последнего месяца до поступления пациентка стала отмечать появление болей в поясничной области. Стоит обратить внимание, что в течение трех лет после выявленной АГ пациентке не проводилось

минимального обследования, включающего общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Анамнез жизни без особенностей. Вредных привычек, профессиональных вредностей не имеет. Семейный анамнез не отягощен.

Нахождение в стационаре. При поступлении, при объективном осмотре, обращало на себя внимание: повышение АД до 180 и 100 мм рт. ст., увеличение индекса массы тела до 32,4 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые нормальной влажности и цвета, чистые. В легких везикулярное дыхание, хрипов не отмечалось. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ясные, их соотношение не нарушено, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений = пульс — 78 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, край печени не выступает из-под края реберной дуги, размеры печени по Курлову — 9 × 8 × 8 см. Периферических отеков не выявлено. По остальным органам и системам особенностей обнаружено не было. По данным общего анализа крови выявлено снижение гемоглобина до 101 г/л, эритроцитов до $3,74 \times 10^{12}/л$, цветового показателя до 0,79, ускорение скорости оседания эритроцитов до 47 мм/час. Обнаружены протеинурия до 3,35 г/л, гематурия (44 в поле зрения), лейкоцитурия (8 в поле зрения). В биохимическом анализе крови: креатинин — 260–291 мкмоль/л, калий — 4,3 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕП) — 19–16 мл/мин/1,73 м², общий белок — 65,6 г/л (N 66–83); альбумин — 33,8 г/л (N 55,8–66,1); альфа 1–3,9 г/л (N 2,9–4,9); альфа 2–9,0 г/л (N 7,1–11,8); бета 1–3,7 г/л (N 4,7–7,2); бета 2–3,1 г/л (N 3,2–6,5); гамма — 11,9 г/л (N 11,1–18,8). Суточная протеинурия составила — 2,436 г/сутки. По данным анализа мочи по Нечипоренко: 21500 эритроцитов в 1 мл, 1000 лейкоцитов в 1 мл. Помимо этого, по результатам проведенного лабораторного обследования у пациентки выявлено повышение паратиреоидного гормона до 159,4 пг/мл, снижение уровня ферритина крови до 8,2 мкг/л, эритропоэтин в пределах референсных значений.

По данным ультразвукового исследования размеры почек в пределах нормы (правая почка 12 × 5,6 см, левая почка 13,1 × 6,2 см), выявлены признаки диффузных изменений паренхимы обеих почек. Согласно результатам ультразвукового дуплексного сканирования почечных артерий, данных за гемодинамически значимое стенозирование почечных артерий не получено. По результатам эхокардиографии структурно-функциональной патологии не выявлено — линейные размеры и гемодинамические параметры сердца в пределах возрастной и конституциональной нормы.

Учитывая выявленный нефритический синдром, снижение функции почек и отсутствие структурно-функциональной патологии сердца по результатам проведенного обследования, вероятно, АГ в данном клиническом случае носит вторичный ренопаренхиматозный характер. Для верификации генеза хронической болезни почек (ХБП) была проведена лабораторная диагностика, включая определение следующих показателей: антитела к бета-2 гликопротеину I, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, антитела к двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте, антинуклеарные антитела, криоглобулин, исследование на гепатиты В и С, исследование для исключения вируса иммунодефицита человека, анализ крови на сифилис, оценка уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). В результате проведенного дообследования выявлено повышение титра перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) до 21,3 (норма — до 5).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных было предположено развитие у пациентки хронического гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА.

Дифференциальная диагностика проводилась между гранулематозом с полиангиитом (ГПА), эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА). Обследование проводилось с целью выявления наиболее характерных поражений органов-мишеней на основании имеющихся классификационных критериев ГПА и ЭГПА, представленных в таблице 1.

Для исключения поражения легких пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, по данным которой патологических изменений не выявлено.

Для исключения поражения верхних дыхательных путей пациентка консультирована оториноларингологом с целью проведения рино- и ларингоскопии, по данным которых данных за воспаление носа и полости рта не выявлено. Известно, что в анамнезе пациентки бронхиальной астмой не страдала, лабораторно эозинофилия не отмечалась. Для исключения поражения периферической нервной системы проводилась консультация невролога, на основании которой данных за моно- или полинейропатии получено не было. Также пациентка консультирована офтальмологом — характерных признаков гранулематозного воспаления органа зрения не обнаружено.

Для подтверждения диагноза пациентка была направлена в специализированный нефрологический стационар. По данным нефробиопсии, проведенной в городской клинической больнице № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, выявлено: полное либо субтотальное склерозирование клубочков, диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 50 % площади паренхимы. Диффузный некротизирующий и склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит, нефросклероз. При иммунофлюоресценции биопсийного материала: IgG, IgM, IgA, C3, C1q, каппа, лямбда, фибрин — негативные. Гистологическая картина соответствует АНЦА-ассоциированному васкулиту на поздних стадиях.

Таким образом, на основании проведенного комплексного дообследования данных за наличие у пациентки ГПА и ЭГПА получено не было.

Для более редко встречающегося МПА на данный момент классификационные критерии не существуют, в связи с чем были разработаны критерии, позволяющие выявить эквиваленты патологических процессов (так называемые суррогатные критерии),

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ И ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом	Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом
Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта); Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости); Изменения мочи (гематурия, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи); Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве)	Астма; Эозинофилия более 10 % от общего количества лейкоцитов или $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$; Моно- или полинейропатия; Рентгенологические признаки мигрирующих легочных инфильтратов; Патология гайморовых пазух; Периваскулярная инфильтрация эозинофилами по данным биопсии
Требуется не менее 2 из 4 признаков	Требуется не менее 4 и 6 признаков

СУРРОГАТНЫЕ КРИТЕРИИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ВАСКУЛИТА

Критерии гранулематоза	Критерии васкулита
Гранулематозное воспаление по данным биопсии; Стойкие (более 1 месяца) инфильтраты/узлы в легких с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит; Поражение ЛОР-органов, органа зрения: кровянистое отделяемое из носа > 1 месяца, язвы слизистой носа; хронический синусит, средний отит или мастоидит > 3 месяцев; псевдоопухоль орбиты; подскладочный стеноз трахеи; «седловидная» деформация носа, деструктивный синусит	Поражение почек: гематурия в сочетании с протеинурией или без протеинурии; гистологическая картина олигоиммунного некротизирующего гломерулонефрита (с полулуниями или без них); Внепочечные проявления васкулита: кожный васкулит; эписклерит; множественный мононеврит
<i>Требуется соответствие хотя бы 1 признаку</i>	<i>Требуется соответствие хотя бы 1 признаку</i>

которые представлены в таблице 2. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов, посвященных поражению почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах, наличие суррогатных критериев васкулита в отсутствие признаков гранулематозного воспаления позволяет классифицировать заболевание как МПА.

На основании вышеописанных данных был установлен следующий диагноз.

Основное заболевание: микроскопический полиангиит, ассоциированный с АНЦА (МПО-АНЦА) с изолированным поражением почек (морфологически — диффузный некротизирующий и склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит). Индекс активности BVAS — 10 баллов (тяжелое обострение).

Осложнения основного заболевания: хроническая болезнь почек С5 (расчетная скорость клубочковой фильтрации — 13 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD EPI). Нефритический синдром. Ренопаренхиматозная артериальная гипертензия 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4 (очень высокий). Вторичный гиперпаратиреоз. Железодепрессивная анемия легкой степени тяжести.

В нефрологическом стационаре пациентка была консультирована ревматологом. Подтвержден диагноз МПА. Пациентке начат первый этап лечения — индукция ремиссии. Проведена сочетанная пульс-терапия циклофосфамидом однократно в дозе 600 мг внутривенно и метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно в течение трех суток, с последующим переходом на прием преднизолона 50 мг в сутки. С целью контроля АД пациентке назначен амлодипин в дозе 5 мг в сутки.

Обсуждение

В данном клиническом случае АГ явилась первым симптомом, по поводу которого пациентка в течение трех лет обращалась за медицинской помощью. Пациентка получала антигипертензивную терапию различными классами препаратов, без достижения целевых значений АД. Отсутствие контроля за АГ побудило пациентку обратиться в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Однако, учитывая выявленный выраженный нефритический синдром, прогрессирующее снижение азотовыделительной функции почек, с целью верификации причины ХБП и АГ была проведена дифференциальная диагностика, по результатам которой был подтвержден диагноз МПА с изолированным поражением почек. Важно отметить, что по данным литературы МПА является наиболее агрессивно протекающим и имеющим самый плохой прогноз АНЦА-СВ, однако в данном клиническом случае наблюдается относительно «доброкачественное» течение заболевания с постепенным прогрессированием ХБП вплоть до терминальной стадии.

Заключение

Подводя итог описанию представленного клинического случая, следует подчеркнуть необходимость настороженности врачей, особенно первичного звена, в отношении вторичной АГ у пациентов молодого и среднего возрастов. Под маской повышенного АД может скрываться множество других, не менее серьезных заболеваний, которые без специфического лечения могут сопровождаться неблагоприятным прогнозом, что подтверждает описанный клинический случай. У данной пациентки АГ явилась симптомом МПА с изолированным поражением почек.

В некоторых случаях поиск причины гипертензии является нецелесообразным в связи с тем, что вторичные формы АГ встречаются достаточно редко. Однако в каждом конкретном клиническом случае необходимо помнить об этой проблеме и проводить клиническую оценку вероятности развития вторичной АГ. Если предварительное скрининговое обследование предполагает наличие вторичной АГ, таких пациентов следует направлять в специализированные центры для дальнейшей диагностики и комплексного лечения [11].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Национальные клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Российское кардиологическое общество. 2020. [National clinical guidelines "Arterial hypertension in adults". Russian Society of Cardiology. 2020. In Russian].
2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245–1254. doi:10.1093/eurheartj/ehf534
3. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):79–83. doi:10.1093/rheumatology/kez617
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
5. Проект клинических рекомендаций «Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит)». Ассоциация нефрологов России. 2021. [Draft clinical guidelines "Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis)". Association of Nephrologists of Russia. 2021. In Russian].
6. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):60–64. doi:10.7861/clinmedicine.17–1–60
7. Бекетова Т. В., Кокосадзе Н. В. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):550–559. doi:10.47360/1995-4484-2020-550-559 [Beketova TV, Kokosadze NV. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of IgG4 overproduction. Literature review and own observations. *Rheumatol Sci Pract*. 2020;58(5):550–559. doi:10.47360/1995-4484-2020-550-559. In Russian].
8. Kamesh L, Harper L, Savage CO. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1953–1960. doi:10.1097/01.asn.0000016442.33680.3e
9. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488–498.
10. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488–494.
11. Tziomalos K. Secondary hypertension: novel insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):11. doi:10.2174/1573402115666190416161116
12. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-associated vasculitis: an update. *J Clin Med*. 2021;10(7):1446. doi:10.3390/jcm10071446
13. Козловская Н. Л., Гордовская Н. Б., Коротчаева Ю. В. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах)». 2014. [Kozlovskaya NL, Gordovskaya NB, Korotchaeva Yu V. National guidelines "Diagnosis and treatment of ANCA-associated glomerulonephritis (kidney damage in ANCA-associated vasculitis)". 2014. In Russian].
14. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583–1594.
15. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. doi:10.1002/art.37715

Информация об авторах

Башняк Владислав Сергеевич — врач-кардиолог, лаборант-исследователь лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, аспирант ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9378–9378;

Мамутова Эльвира Мамутовна — врач-терапевт, лаборант-исследователь лаборатории по изучению кишечной микробиоты ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6313–8582;

Бернс Светлана Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1002–1895;

Алмазова Ильяда Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6330–5264;

Шашкова Надежда Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2431–5977;

Шепель Руслан Николаевич — заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–8984–9056;

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4453–8430.

Author information

Vladislav S. Bashnyak, MD, Cardiologist, Laboratory Assistant, Laboratory of Pathogenetic aspects of Comorbidity, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0001–9378–9378;

Elvira M. Mamutova, MD, Internist, Laboratory Assistant, Laboratory for the Study of Intestinal Microbiota, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0001–6313–8582;

Svetlana A. Berns, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Pathogenetic Aspects of Comorbidity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000–0003–1002–1895;

Ilda I. Almazova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-6330-5264;

Nadezhda V. Shashkova, MD, PhD, Head, Department of Emergency Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-2431-5977;

Ruslan N. Shepel, MD, PhD, Deputy Director for the Long-term Development of Medical Activities, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-8984-9056;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-4453-8430.